

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

94

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Armand BÈGUE

Né le 13 Décembre 1931, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DU PRÉGNANDIOL
ET DES
PHÉNOLSTÉROÏDES URINAIRES
AU COURS DE LA GROSSESSE

Président : M. JAYLE, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
PARIS VI°

1962

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Jacques-Armand BÈGUE

Né le 13 Décembre 1931, à PARIS (Seine)

Présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE DU PRÉGNANDIOL
ET DES
PHÉNOLSTÉROÏDES URINAIRES
AU COURS DE LA GROSSESSE

Président : M. JAYLE, Professeur

LIBRAIRIE ARNETTE
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2
PARIS VI^e

1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BENARD (H.), BROCO (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRE (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT (L.), PETIT-DUTAILLIS (D.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.),

Doyen	Léon BINET Membre de l'Institut.
Assesseur	Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

Anatomie Anatomie (Chaire à titre personnel) Anatomie pathologique Anesthésiologie Bactériologie Biochimie médicale Biochimie médicale (chaire à titre personnel) Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports Biologie médicale Cancérologie médicale et sociale Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy) Clinique cardiologique (Broussais) Cliniques chirurgicales Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades) Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) Clinique endocrinologique (Pitié) Clinique génétique médicale (Enfants-Malades) Clinique gynécologique (Broca) Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (St-Louis) Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades) Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) Clinique des maladies métaboliques (Necker) Clinique des maladies du sang (Broussais) Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) Cliniques médicales Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) Clinique médicale propédeutique Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) Clinique neurologique Cliniques obstétricales Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec) Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière) Clinique de puériculture (St-Vincent-de-Paul) Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) Clinique stomatologique (Pitié) Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine) Clinique urologique (Cochin) Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel) Embryologie Embryologie (à titre personnel) Gérontologie Histoire de la médecine et de la chirurgie Histologie	MM. CORDIER (G.) DELMAS (A.) DELARUE (J.) BAUMANN (J.) FASQUELLE (R.) JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.) CHAILLEY-BERT (P.) FAUVERT (R.) BERNARD (J.) REDON (H.) MOUQUIN (M.) SICARD (A.) QUENU (J.) PATEL (J.) GOSSET (J.) MOULONGUET (P.) FEVRE (M.) MERLE D'AUBIGNE DE GAUDART D'ALLAINES (F.) MATHEY (J.) DECOURT (J.) LAMY (M.) FUNCK-BRENTANO (P.) DEGOS (R.) CATHALA (J.) MOLLARET (P.) DELAY (J.) HAMBURGER (J.) MARCHAL (G.) ALAJOUANINE (T.) SOLIE (P.) LENEGRE (J.) BROUET (G.) BARIETY (M.) DREYFUS (G.) KOURILSKY (R.) DEBRAY (C.) GENNES (L. de) DEROT (M.) DAVID (M.) GARCIN (R.) LACOMME (M.) MERGER (R.) VARANGOT (J.) RENARD (G.) AUBRY (M.) MARIE (J.) BERNARD (E.) MICHAUX (L.) LELONG (M.) COSTE (F.) DECHAUME (M.) SENEQUE (J.) LEMAIRE (A.) FÉY (B.) DJOURNO (A.) GIROUD (A.) TUCHMANN-DUPLESSIS (A.) BOURLIERE (F.) SEZE (S. de) VERNE (J.)
--	--

Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)
Hygiène et médecine préventive
Médecine du Travail
Médecine légale
Parasitologie
Parasitologie (à titre personnel)
Pathologie chirurgicale
Pathologie exotique
Pathologie expérimentale et comparée
Pathologie médicale
Pharmacologie et matière médicale
Pharmacologie clinique (à titre personnel)
Physiologie
Physiologie (chaire à titre personnel)
Physiologie appliquée (à titre personnel)
Physiologie et pathologie obstétricale
Physique médicale
Propédeutique neurologique et neuro-biologique
Radiologie médicale
Technique chirurgicale
Thérapeutique

MM.
DEPARIS (M.)
TURPIN (R.)
JOANNON (P.)
DESOILLE (H.)
PIEDIEJEVRE (R.)
GALLIARD (H.)
BRUMPT (L.-C.)
COUVELAIRE (R.)
LAVIER (G.)
MERKLEN (F.-P.)
MILLIEZ (P.)
CHEYMOL (J.)
LEVY (Mlle J.)
BINET (L.)
PARROT (J.)
BARGETON (D.)
LEPAGE (F.)
DOGNON (A.)
CASTAIGNE (P.-P.)
DESGREZ (H.)
LEGER (L.)
N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	- CABROL (C.) - COUINAUD (C.) - OLIVIER (G.) - GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.), pr. s. ch.	Obstétrique	- GRANJON (A.) - HERVET (E.) - LE LORIER (G.) - MORIN (P.) - MUSSET (R.) - ROBEY (M.) - THOYER-MOZAT (J.)
Anatomie pathologique	- BUSSER (F.) - GOUYGOU (Ch.) - ORCEL (L.) - PAILLAS (J.)	Ophtalmologie	- BREGEAT (P.) - SARAUX (H.)
Anesthésiologie	VOURCH (G.)	Orthopédie	- JUDET (R.) - RAMADIER (J.)
Bactériologie	- NEVOT (A.), pr. s. ch. - BARBIER (P.) - CHRISTOL (D.) - TOURNIER (P.)	Oto-Rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.)
Biochimie médicale	- DESGREZ (P.), pr. s. ch. - CARTIER (P.) - OLONOSKI (J.), m. conf.	Parasitologie	CHABAUD (A.)
Biologie médicale	N...		- BARCAT (J.) - BINET (J.-P.) - CAUCHOIX (J.) - CHATELIN (C.-L.) - DUBOST (Ch.) - DUBOST (Cl.) - FAUREL (J.) - FLABEAU (F.) - GERMAIN (A.) - LAURENCE (G.), agr. per. - LORTAT-JACOB (J.-L.) - LOYGUE (J.) - MERCADIER - PERROTIN (J.) - ROBERT (H.) - THOMERET (G.)
Biologie appliquée à l'éducation physique	PLAS (F.)	Pathologie chirurgicale	SCHNEIDER (J.)
Carcinologie	- DENOIX (P.) - MATHE (G.)		- CROSNIER (J.) - HARTMANN (L.) - LÉPER (J.) - MAURICE (J.) - PLAS (F.) - RICHEL (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B.)	Pathologie expérimentale	
Electro-radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)		- AUSSANNAIRE (M.) - BOUR (H.) - BOUVIER (J.) - BOUVRAIN (Y.) - BRICAIRE (H.) - BRISAUD (H.) - BROCARD (H.) - BUGE (A.) - CATINAT (J.) - CONTAMIN (F.) - COURY (C.)
Embryologie	N...		
Hématologie	- BILSKI-PASQUIER (G.) - DAUSSET (J.) - COUJARD (R.), pr. s. ch. - MAROIS (M.) - RACADOT (J.)	Pathologie exotique ..	
Histologie			
Hydrologie	CORNET (A.)		
Hygiène	- BOYER (J.), pr. s. ch. - CORRE-HURST (Mme L.)		
Maladies infectieuses ..	- BASTIN (R.) - DUPONT (V.) - DEROBERT (L.), pr. s. ch.	Pathologie médicale ..	
Médecine légale	- HADENGUE (A.) - FOURNIER (E.) - GUENIOT (M.)		
Médecine du travail ..	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	N...		
Neurologie	LHERMITTE (F.)		

	MM.		MM.
Pathologie médicale ..	FREZAL (J.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
	HOUSSET (E.)	Physique médicale	GOUGEROT (L.)
	LAROCHE (Cl.)		KELLERSHOHN (C.)
	LESOBRE (R.)	Pneumo-Phtisiologie ..	KREIS (B.)
	MACREZ (C.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	NICK (J.)	Psychiatrie infantile ..	DUCHE (D.)
	PEQUIGNOT (H.), m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Pédiatrie- Puériculture	ROYER (P.)	Stomatologie	CERNEA (P.)
	WOLFROMM (R.)		CHAPUT (Mme A.), m. conf. agr.
	JOSEPH (R.)		GRELLET (M.)
	MANDE (R.)		CHASSAGNE (P.)
Pharmacologie	MOZZICONACCI (P.)	Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
	POLONOVSKI (C.)	Urologie	QUENU (L.)
	ROSSIER (A.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT :

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique obstétricale ..	GRASSET (J.)
Clinique chirurgicale ..	ABOULKER (P.)		MAYER (M.)
	AMELINE (A.)		RAVINA (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique ophtalmologi- que	DESVIGNES (P.)
	OLIVIER (C.)		OFFRET (G.)
	PADOVANI (P.)	Clinique oto-rhino- laryngologique	MADURO (R.)
	POILLEUX (F.)	Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
	ROUX (M.)	Clinique psychiatrique.	BARUK (H.)
Clinique médicale	VERNE (J.-M.)	Clinique urologique ...	KUSS (R.)
	BOUDIN (G.)	Médecine du travail .	GAULTIER (M.)
	CONTE (M.)		
	DOMART (A.)		
	PERRAULT (M.)		
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..		MM. HAUDUROY (P.), Pr. s. ch.
Biochimie médicale		ETTORI (J.), Pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale		RUDLER (J.), Pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté		M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlles CHAINTREUIL (G.), HURE (A.)	
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque		M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs ..		Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires ..		Mmes CONDET (J.)
		FORGET (F.)
		Mlles LAURENT (H.)
		LE NOIR (G.)
		QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A qui je dois tout et qui fut toujours affectueusement attentif à la marche de mes études. Qu'il voie dans ce travail le témoignage de l'aboutissement de ses efforts.

A MA MERE

Dont la tendresse m'est si chère.

A LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE MATERNEL

A PIERRE LEFRANC

Qui a parrainé si affectueusement la fin de
mes études médicales. Que les liens affectueux
et amicaux qui nous unissent soient l'objet ici
de ma reconnaissance.

A DAVID GEBBIE

A SOPHIE

Que nos remerciements aillent à :

MONSIEUR LE PROFESSEUR M.-F. JAYLE

Sous la direction duquel nous nous honorons de travailler et qui a bien voulu accepter la présidence de notre thèse. Nous avons trouvé auprès de lui un accueil d'une grande bienveillance et des directives essentielles pour notre avenir.

MONSIEUR LE DOCTEUR R. SCHOLLER

Sans lequel ce travail n'aurait pu être mené à bien, sans compter le caractère très amical qu'il a bien voulu donner d'emblée à nos relations.

MADemoiselle LE DOCTEUR F. VEYRIN-FORRER

Dont l'expérience clinique a souvent éclairé nos recherches par de précieuses indications.

MADemoiselle F. MEGE

MADemoiselle L. HANNS

Qui nous ont souvent aidé dans le choix
des textes de référence.

MONSIEUR H. PINEAU

Dont les avis nous ont sauvé de quel-
ques écueils en nous suggérant de fructueux
procédés de calcul.

MONSIEUR C. MOMMEJA

Dont la collaboration spontanée, jointe à celle
de M. le Docteur Scholler, a permis notre ten-
tative de synthèse.

MADAME GRENIER

Dont l'aide affable nous fut si utile.

Nous n'oublions pas, dans cette pensée reconnaissante, tous les
membres du personnel du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole
de Puériculture avec lesquels nous sommes entré en contact au
cours de ce travail.

A TOUS MES CAMARADES ET AMIS :

GÉRARD ET JACQUELINE COLIBERT

GÉRARD DIAZ

LES DOCTEURS JEAN-MARIE ET MARIELLE PODESTA

LE DOCTEUR LOMPRE

GÜNTER BOSL

ELISABETH MARKUS

ROBERT BARCHEWITZ

MICHEL ET MONIQUE PLAT

VICTOR ET RENÉE LEHODEY

JEAN FULLER

INTRODUCTION

Depuis plus de quinze ans déjà, le Professeur JAYLE et ses collaborateurs se sont intéressés aux problèmes d'interprétation biochimique et clinique que pose l'élimination urinaire des hormones stéroïdes au cours de la gestation.

Plusieurs travaux publiés par cette équipe, ou sous sa direction, ont fait état de la valeur séméiologique des dosages hormonaux pendant la grossesse, tant pour en affirmer le maintien ou l'interruption, que pour en prévoir les complications, apportant au praticien les bases physiopathologiques utiles à l'institution d'une thérapeutique appropriée.

Ces travaux ont porté, grâce à d'abondantes données statistiques, sur le premier trimestre de la gestation, première étude de cette importance, sur des modalités d'évolution et sur des cas nombreux de grossesses pathologiques des deux autres trimestres. Il restait donc à dresser, sur une information statistique accrue, une sorte de tableau panoramique sur l'ensemble de cette excrétion au cours de la gestation tout entière.

De plus, il devait être intéressant de rapprocher les tracés de l'évolution hormonale de ceux de l'évolution pondérale du placenta et du fœtus, pour en dégager les oppositions, les analogies et, le cas échéant, en établir les corrélations.

PLAN D'ETUDE

1. — HISTORIQUE.

Il ne nous est pas possible d'épuiser un si vaste sujet. Nous limiterons donc notre développement aux stéroïdes de premier plan, et notre revue aux travaux relativement récents, sans reprendre la totalité du problème.

2. — TECHNIQUES ET NORMOGRAMMES.

Nous exposerons ici succinctement les méthodes employées à l'Ecole de Puériculture de Paris et qui sont à l'origine des normogrammes présentés, pour nous livrer ensuite à une analyse des tracés et en interpréter les aspects.

3. — EVOLUTION DE LA GROSSESSE.

Nous définirons les grandes lignes de l'évolution de la grossesse normale et de la grossesse pathologique.

4. — CORRÉLATIONS.

Cette dernière partie donnera lieu à un traitement statistique de toutes nos données, grâce à laquelle nous tâcherons de passer de la notion de corrélation pondérale à celle de corrélation fonctionnelle.

PREMIERE PARTIE

HISTORIQUE

A. — Prénandiol et 3 α -Hydroxy-stéroïdes neutres (3 α -OH-stéroïdes) (79).

Le tableau I résume les divers métabolites isolés des urines de femmes enceintes ; mais bien que la liste n'en soit pas encore close, deux d'entre eux ont un rôle prépondérant :

- le prénane 3 α -20-diol ou PRÉGNANDIOL ;
- le prénane 3 α -ol-20-one ou PRÉGNANOLONE.

TABLEAU I

Stéroïdes neutres isolés de l'urine de femmes enceintes

<i>Stéroïdes isolés</i>	<i>Auteurs</i>
Prénane-3 α -20 α -diol	MARRIAN, 1929 [102]
Alloprénane-3 α -20 α -diol	HARTMAN et LOCHER, 1935 [48]
Alloprénane-3 β -20 α -diol	MARKER et ROHRMAN, 1939 [99]
Prégna-5ène-3 β -20 α -diol	HIRSCHMAN, 1945 [51]
Prénane-3 α -ol	MARKER et LAWSON, 1938 [98]
Prénane-3 α -ol-20-one	MARKER et LAWSON, 1938 [98]
Alloprénane-3 α -ol-20-one	MARKER et KAMM, 1937 [97]
Alloprénane-3 β -ol-20-one	PEARLMAN et PINCUS, 1942 [113]
Prénane-3-20-dione	DOBRINER, 1948 [34-145]
Alloprénane-3-20-dione	DOBRINER, 1948 [34-145]
Prénane-3 α -6 α -diol-20-one	LIEBERMAN, 1950 [94]
Alloprénane-3 α -6 α -diol-20-one	DOBRINER, 1948 [34-145]
Alloprénane-3 β -6 α -diol-20-one	SOLOMON, 1954 [137]
Prégna-2ène-20-one	LIEBERMAN, 1948 [93]
Prégna-4ène-3-20-dione	MARKER et LAWSON, 1938 [98]
Prégna-5ène-3 β -ol-20-one	DOBRINER, 1944 [33]

Le premier est le métabolite principal de la progestérone, et son élimination, déjà présente dans la première partie du cycle

menstruel, s'accroît après l'ovulation avec l'entrée en activité du corps jaune, plus encore avec celle du placenta. Au début, l'origine de cette excrétion est purement ovarienne, car ni la surrénalectomie, ni la maladie d'Addison ne la modifient [83].

Le second est un métabolite accessoire de la progestérone, et son élimination ne s'observe que pendant la grossesse, avec un maximum vers la 36^e semaine.

Les hormones stéroïdes, qui présentent dans le noyau A une double liaison conjuguée en 4-5 et un groupement cétonique en C₃ (progestérone, testostérone, cortisol, etc...), sont principalement converties en 3 α -hydroxystéroïdes neutres dans l'organisme. La provenance de ces métabolites est donc double, tout au moins au début de la grossesse, et leur origine ovarienne, mais aussi surrénale, interdit à cette époque d'étayer sur leur évaluation une interprétation analogue à celle qu'autorise le prégnandiol par le caractère exclusif de sa provenance initiale. Cependant, la mise en activité du placenta élève le taux d'élimination des 3 α -OH-stéroïdes, tandis que la participation surrénale devient progressivement négligeable, si bien qu'à partir des 11-12^{es} semaines, ils deviennent le fidèle reflet de l'activité placentaire, d'autant plus que leur évaluation tient compte des taux ascendants de la prégnéolone [29-93-74].

*
**

Le prégnandiol se trouve dans les urines sous forme de glucuronide de prégnandiol. Nous dirons quelques mots de l'hydrolyse des stéroïdes urinaires à propos des phénolstéroïdes.

La première technique est due à VENNING et à BROWNE [150]. Elle dose le glucuronide de prégnandiol et de sodium ; les étapes essentielles en sont les suivantes :

- épuisement par le norbutanol et concentration jusqu'à siccité ;
- reprise du résidu par la soude qui retient les œstrogènes ;
- extraction par le norbutanol, évaporation à sec ;
- reprise du résidu par l'eau et précipitation par l'acétone.

On obtient finalement une poudre blanche cristallisée que l'on pèse. On contrôle la pureté en prenant le point de fusion. Une telle méthode est longue et soumise à des imprécisions. Elle convertit en 3-hydrostéroïdes neutres dans l'organisme.

permet cependant à BROWNE, HENRY et VENNING de donner une première courbe d'élimination au cours de la gestation dont l'aspect général est encore valable aujourd'hui [21].

Bientôt WILSON et RANDALL [159], ROBEY [122] publient des courbes complètes de l'élimination. ROBEY insiste sur l'intérêt clinique du profil d'élimination.

ASTWOOD et JONES [4] apportent en 1941 une nouvelle méthode qui permet de doser le prégnandiol libre :

- hydrolyse chlorhydrique ;
- extraction par le toluène ;
- élimination des stéroïdes phénoliques par une solution de soude dans le méthanol ;
- précipitations successives dans l'éthanol à froid ;
- dosage par gravimétrie.

Cette technique est plus spécifique que la précédente, mais requiert de longues étapes de cristallisation.

Les méthodes qui furent ensuite proposées visèrent à plus de rapidité pour permettre leur application au domaine de la clinique.

MÉTHODES DÉRIVÉES DE LA MÉTHODE DE VENNING :

JAYLE et ses collaborateurs [58] présentent une méthode de détermination colorimétrique de l'acide glucuronique fondée sur la réaction de Tollens [148] au naphtorésorcinol. (Voir également seconde partie.)

Il faudrait citer encore la méthode de WESTPHAL [158] qui pèse le glucuronate de baryum, la méthode de BISSET BROOKSBANK et HASTEWOOD [10] qui combine les extractions et les purifications de la méthode de VENNING à la réaction colorimétrique de Tollens.

En 1949, JAYLE [61] propose une méthode d'extraction des glucuronates de stéroïdes dont la procédure met à profit le fait que l'extraction butylique, en milieu alcalin, n'entraîne que les glucuronides d'alcool à poids moléculaire élevé : essentiellement les 3 α -OH-stéroïdes. (Voir également seconde partie.)

MÉTHODES DÉRIVÉES DE LA MÉTHODE D'ASTWOOD :

Toutes ces méthodes conservent les premiers temps de la méthode, mais remplacent l'estimation gravimétrique par une estimation colorimétrique. Ainsi GUTERMAN [43] remplace la pesée finale par une réaction de Talbot [143] à l'acide sulfurique.

La purification par l'éthanol ou l'acétone est codifiée par DAVIS et FUGO [28], GUTERMAN et SCHROEDER [45], SOMMERVILLE, GOUGH et MARRIAN [138], SWYER [141], HENDERSON [49], PIAUX, ROBEY et SIMONNET [117].

Enfin une dernière série de méthodes fait appel pour la purification à la CHROMATOGRAPHIE SUR ALUMINE :

Méthode de Dora HUBER, modifiée par de WATTEVILLE et BORTH [52-154] : elle comporte une hydrolyse chlorhydrique, une extraction toluénique, une purification par la soude méthanolique, une adsorption sur alumine Brochman et une élution par le benzène-éthanol. Le stade final est une appréciation gravimétrique.

Méthode de KLOPPER et BROWN, méthode de référence [82] qui comporte une hydrolyse chlorhydrique, une extraction par le toluène et une oxydation par le permanganate de potassium, une chromatographie sur alumine désactivée, une acétylation de l'éluat benzène-éthanol, une seconde chromatographie sur alumine désactivée, une élution benzénique, une mesure photométrique de la coloration obtenue par l'action de l'acide sulfurique en présence de sulfite de soude.

Méthode de JAYLE et collaborateurs [75] proposée selon deux modalités différentes selon la spécificité et la sensibilité souhaitées. Elle fait appel à une hydrolyse enzymatique et à une chromatographie sur alumine désactivée selon KLOPPER-BROWN.

**

Dès l'avènement des méthodes de dosage, des applications ont été faites aux problèmes de la gestation, tant pour définir des normogrammes que pour observer les variations pathologiques : BROWNE [21], VENNING [151], BACHMAN [7], JONES [80], PLOTZ et DARUP [119], MICHIE [106], BRADSHAW et JESSOP [14], de WATTEVILLE [155], JAYLE [62 à 73].

L'observation faite par tous ces auteurs est que l'augmentation du prégnañdiol se fait progressivement à mesure que la grossesse avance en âge et que cette augmentation de l'élimination reflète probablement la croissance et le développement du placenta [96].

La première étude statistique qui relie les taux de l'élimination à l'évolution clinique est celle de GUTERMAN [44]. Pour 67 menaces d'avortement, il relève 39 éliminations au-dessous de 5-10 mg et 38 avortements, 34 éliminations supérieures à ces taux et 4 avortements, dont 3 pouvaient être dus à d'autres causes. De nombreux auteurs retrouvent et confirment cette corrélation d'où se dégage la notion d'insuffisance lutéale.

En 1954, JAYLE résume, dans une publication des Colloques sur la Fonction Lutéale, les résultats d'une expérience clinique portant sur une dizaine d'années. Les conclusions en sont les suivantes [74] :

Le prégnañdiol a la même signification physio-pathologique que l'ensemble des 3α -OH-stéroïdes. Ces métabolites peuvent être considérés comme les représentants d'une même fonction endocrinienne, physiologiquement comme pathologiquement. Les résultats de ces deux dosages se contrôlent mutuellement.

La production des lutéoïdes et celle des œstrogènes sont indépendantes l'une de l'autre au cours de la grossesse normale comme au cours de la grossesse pathologique.

Le taux des stéroïdes neutres sont de véritables constantes biologiques aux divers âges de la grossesse lorsqu'on utilise des méthodes quantitatives. Il est donc possible d'établir des normogrammes et de définir des degrés d'insuffisance.

L'insuffisance lutéale, même sévère, d'origine ovarienne associée à une élimination normale de la folliculine, n'a qu'un rôle étiologique mineur dans l'avortement du début. Au contraire, la chute des lutéoïdes dans les deux autres trimestres de la gestation comporte un pronostic sérieux. La fonction lutéale du placenta serait donc plus importante que celle de l'ovaire dans l'évolution de la gestation.

Au début de la grossesse, l'association d'une insuffisance folliculinique et lutéale importante, avec métrorragies, permet d'affirmer, avec une quasi certitude, l'interruption de la grossesse. La même insuffisance, sans métrorragies, est compatible, dans un faible pourcentage de cas, avec l'évolution de la grossesse.

Une élimination normale des stéroïdes neutres et phénoliques est une garantie de valeur sur l'évolution favorable de la grossesse, même précédée ou accompagnée d'hypertension ou de toxémie.

TOXÉMIES :

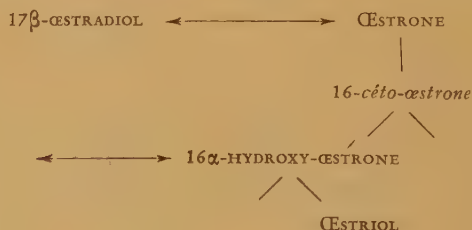
SMITH et SMITH [134 b] constatent les premiers une excrétion anormalement basse du prégnandiol au cours des syndromes toxémiques. Cette notion est reprise, mais assouplie par de WATTEVILLE [155], qui note qu'en fait l'élimination est variable, mais cependant toujours inférieure à la normale dans les cas où il y eut avortement ou accouchement prématuré d'un mort-né.

BORTH, en 1954 [11], note encore la diminution de l'élimination, que cette diminution ne va pas de pair avec la gravité des symptômes cliniques mais plutôt avec l'importance des lésions morphologiques du placenta.

B. — Phénolstéroïdes (79).

Les phénolstéroïdes, ou œstrogènes, selon qu'on s'en rapporte à la désignation chimique ou à la désignation physiologique, dérivent du carbure à 18 carbones : l'œstratriène. Leur stigmatisme commun est la présence d'une fonction phénolique en C₃, dont le caractère acide rend compte de leur extraction par les solutions alcalines.

La liste des phénolstéroïdes isolés des urines de femmes enceintes est longue (Tableau II), mais la quasi totalité est représentée par l'œstriol, l'œstrone, la 16 α -hydroxy-œstrone et le 17 β -œstradiol, dans leur ordre d'importance décroissante. Le schéma métabolique principal est résumé ci-dessous :



Comme l'extraction alcaline des phénolstéroïdes détruit la plus grande partie de la 16 α -hydroxy-œstrone, le nombre des phénolstéroïdes majeurs est ramené à trois : l'œstriol, l'œstrone, le 17 β -œstradiol.

TABLEAU II

Œstrogènes isolés de l'urine de femmes enceintes

<i>Œstrogènes isolés</i>	<i>Auteurs</i>
17 β -œstradiol	HUFFMAN et al., 1940 [53]
Œstrone	BUTENANDT, 1929 [22]
	DOISY et al., 1929 [35]
16 α -hydroxy-œstrone	MARRIAN et al., 1957 [105]
16 β -hydroxy-œstrone	LAYNE et al., 1958 [89]
16-céto-œstradiol	LEVITZ et al., 1956 [91]
Œstriol	MARRIAN, 1930 [103]
16-épi-œstriol	MARRIAN et al., 1955 [104]
17-épi-œstriol	BREUER, 1960 [16]
16, 17-épi-œstriol	NOCKE et al., 1960 [109]
18-hydroxy-œstrone	LOKE et al., 1957 [95]
2-méthoxy-œstrone	KRAICHY et al., 1957 [87]
2-méthoxy-œstriol	FISHMAN et al., 1958 [38]
2-méthoxy-œstradiol	FRANDSEN, 1959 [39]

Ces phénolstéroïdes sont conjugués dans le foie avec l'acide glucuronique pour la plus grande partie et, pour une moindre part, estérifiés par l'acide sulfurique. La fraction libre des œstrogènes urinaires n'excède pas 1 % dans les urines fraîches. L'importance de la fraction liée des œstrogènes explique la nécessité d'une hydrolyse préalable qui restitue la fonction phénolique en C₃. Cette hydrolyse peut être effectuée par voie chimique ou par voie enzymatique, cette dernière l'emportant dans la qualité des résultats. Une étude comparative a permis d'établir en effet les motifs de cette supériorité [77] :

— la quantité de phénolstéroïdes libérée par hydrolyse enzymatique est supérieure à celle obtenue par hydrolyse chlorhydrique ;

— les substances chromogènes que les purifications même poussées éliminent avec peine sont en moins grande quantité après hydrolyse enzymatique qu'après hydrolyse chlorhydrique : ce qui permet d'écourter les étapes de purification ;

— l'addition de certaines substances (glucose, aldéhydes, cétones, certains médicaments) aux urines et qui entraîne une perte en phénolstéroïdes dans le cas d'une hydrolyse acide, n'a aucun effet lorsque celle-ci est remplacée par l'hydrolyse enzymatique.

*
**

L'ère des évaluations rigoureuses des phénolstéroïdes a commencé avec la mise au point de méthodes chimiques dont la standardisation et la spécificité permirent d'établir de véritables normogrammes.

C'est en 1931 que la réaction colorée fondamentale fut découverte par KOBER [84]. En pratiquant une réaction de Lieberman et Salkowsky, puis en diluant, Kober obtint une coloration rose qu'il parvint à stabiliser par du phénol. COHEN et MARRIAN [27], puis BACHMAN [5] s'attachèrent alors à standardiser la méthode.

Trois grandes modifications furent apportées à la technique de la réaction colorimétrique : celle de BROWN [17] par l'emploi d'hydroquinone, celle de JAYLE [76] par l'emploi d'hydroquinone et oxydation par le nitrate de sodium dans l'acide sulfurique après refroidissement, celle d'ITTRICH [56] par l'extraction du complexe coloré grâce à du paranitrophénol dans le tétrabromure d'acétylène.

L'une des difficultés rencontrées, et non la moindre, consistait à corriger les mesures photométriques en retenant la part de la lecture imputable à la coloration de Kober et en retranchant celle imputable aux substances pigmentées qui interfèrent avec la précédente.

Plusieurs méthodes de correction ont été proposées, mais la plus généralement appliquée est l'équation de correction d'ALLEN [1]. On effectue une mesure photométrique à une longueur d'onde qui correspond au maximum d'absorption et l'on encadre cette mesure par deux autres évaluations à des longueurs d'onde situées symétriquement de part et d'autre de la première et dont on retranche la demi-somme de la première lecture.

A l'heure actuelle, deux grandes méthodes prévalent :

— la méthode de Brown [17] qui comporte les étapes suivantes :

- une hydrolyse chlorhydrique,
- une extraction par l'éther,
- une séparation de la fraction phénolique, puis une séparation des fractions œstrone-œstradiol d'une part, œstriol de l'autre,
- une méthylation pour purification,
- un dosage photométrique avec correction d'Allen après réaction de Kober selon la technique citée ;

— la méthode de Jayle (voir seconde partie).

Beaucoup d'autres méthodes ont été proposées tant pour une évaluation globale, que pour des évaluations analytiques fondées sur des principes différents (chromatographie, polarographie, fluorimétrie) [79].

*
**

L'élimination des phénolstéroïdes au cours de la grossesse normale et de la grossesse pathologique a fait l'objet de nombreux travaux :

ASCHEIM et ZONDEK [3], FRANK et col. [40-41], DOISY et col. [36], LAQUEUR et col. [88], SCHUSCHANIA et al. [129], RUNGE et CLAUSNITZER [125], HARTMANN [47], PEDERSEN-BJERGAARD [115], MÖLLER-CHRISTENSEN [101], von WATTENWYL et WESPI [153], TAYLOR [144], HUMM et al. [154], SMITH et al. [133-135-136], RUBIN et al. [124], BROWNE et VENNING [20], JAILER [157], CANTAROW et TRUMPER [25], BACHMAN [6], LEWIN et al. [92], SIMONNET [131], NORRÉEL et POLLÈS [110], STIMMEL [140], HAIN [46], WATTS et ADAIR [156], BRADSHAW et JESSOP [14], WENNER et col. [157], KELLER [81], EICHENBERGER et KAISER [37], KOLLER et LEUTHARDT [86], BREITNER [15], NIEDERHOFFER et PUCK [108], VARANGOT et al. [149], MAYER [100], CANDIDO [24], SAITO [128], SWYER [142], von HEUSGHEM [50], ANKER [2], BROWN [18], BORTH [12], STAMM [139], RAKOFF [120, 121], DICZFALUSY [32].

Tous ces auteurs constatent qu'après une première période, le taux des phénolstéroïdes varie brusquement. Cette variation brusque est considérée comme le début de la participation placentaire efficace, bien que tous ne soient pas d'accord sur la date qu'il faut assigner à ce relai.

Ainsi TULSKY et KOFF [85], après l'étude de 8 cas d'ablation du corps jaune au 35^{es} jour déduisent de la poursuite de l'évolution que les taux produits par le placenta devaient être déjà suffisants pour en assurer le maintien. BROWN [18] opte pour la 7^e semaine sur la foi de ses tracés. VENNING [152] choisit une date de relai beaucoup plus tardive et propose la fin du second mois. Nous dirons dans la dernière partie pourquoi nous pensons pouvoir placer ce relai vers les 11/12^{es} semaines après les dernières règles.

En fait, les premières publications qui témoignent d'une étude systématique sur des cas suffisamment nombreux remontent à 1945, et sont dues à JAYLE et à ses collaborateurs [59]. Les

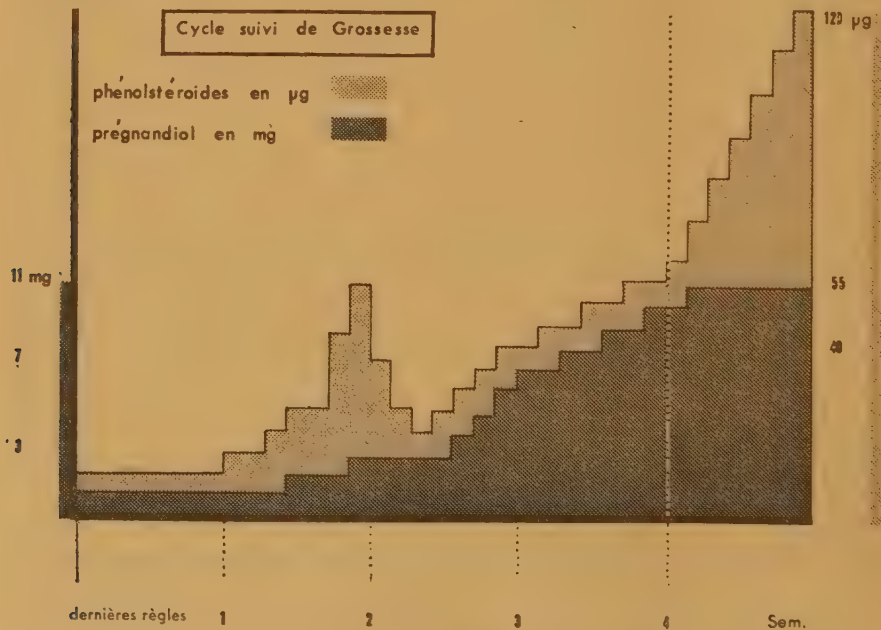


FIG. 1. — Elévation significative des phénolstéroïdes au début de la grossesse.

publications de cette équipe s'échelonnent de 1948 à 1954 [8-60-62-63 a-65-66-67-68-69-70-71-72-73] dans lesquelles le perfectionnement des techniques est mis à profit pour une définition et une classification de plus en plus précise des données cli-

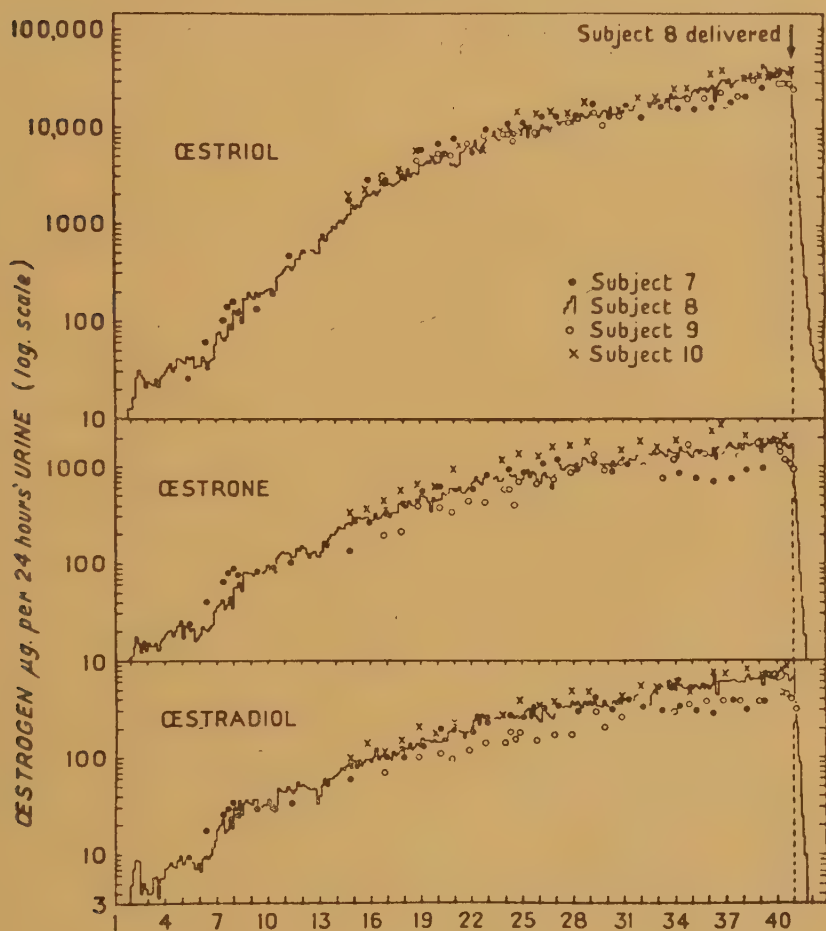


FIG. 2. — Evolution comparée de l'oestriol, de l'oestrone et du 17 β -oestradiol au cours de la grossesse.

niques. En 1954, une vaste synthèse de tous ces travaux est exposée dans une publication des Colloques sur la Fonction Lutéale, avec LACOMME, GUEGUEN, VALLIN, LEMOINE, etc... [74].

JAYLE insiste sur la permanence de l'allure du tracé des phénol-stéroïdes, en dépit des variations des techniques de dosage. Il indique que l'élévation rapide des œstrogènes qui présentent bientôt des taux très différents de ceux enregistrés au cours du cycle menstruel normal peut être exploitée comme test diagnostique de grossesse (Fig. 1), mais que cette élimination n'a pas seulement un intérêt diagnostique et qu'il est important d'instituer une prophylaxie endocrinienne si l'on redoute quelque anomalie. Nous reviendrons sur ces travaux en citant les études complémentaires de PLANTUREUX et de ROUSSANGE.

D'autres auteurs, instruits de ces premières publications, ont livré le résultat de leurs recherches, bon nombre d'entre elles ayant été réalisées en liaison étroite avec le Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture :

SÉGUY et VIMEUX [130], BOUGAREL et FERRANTI [13], CADERAS DE KERLEAU et JALATTE [23], THOYER-ROZAT [147], SIMONNET, PIAUX et ROBEY [132] ; elles témoignent dans le même sens.

Une donnée particulièrement intéressante réside dans la constatation d'une évolution toute différente des fractions œstrone-œstradiol et œstriol. BROWN a en effet montré [18] la discordance entre les tracés considérés depuis le début de la grossesse jusqu'au terme. Son tracé comparatif (Fig. 2) montre que les taux de l'œstrone et de l'œstradiol ont été multipliés par 100 près de l'accouchement, les taux de l'œstradiol restant sensiblement le tiers de ceux de l'œstrone, tandis que ceux de l'œstriol ont été multipliés par 1.000. On pensait autrefois que l'œstriol ne pouvait provenir que de la dégradation de l'œstrone. Une nouvelle conception s'affirme selon laquelle la plus grande partie de l'œstriol serait directement produite par le placenta d'après un schéma métabolique différent.

PEARLMAN constate en effet [114] qu'au début de la grossesse des œstrogènes marqués sont convertis après administration dans des rapports qui ne diffèrent pas de ceux observés en dehors de la gestation, mais qu'il en va différemment après le premier trimestre. RYAN [126-127] en étudiant le métabolisme de certains stéroïdes en présence d'enzymes placentaires a permis de concevoir une autre voie de production de l'œstriol dont l'étape essentielle est la 16 α -hydroxylation. Cette étape est sensible à l'oxygénation du milieu et tout déficit circula-

toire ou toute autre cause d'anoxie doit retentir grandement sur une telle synthèse. Cette notion biochimique a rencontré des appuis dans la clinique et dans l'expérimentation. C'est ainsi que tous les auteurs sont d'accord pour admettre que la production des phénolstéroïdes est liée à la vitalité du fœtus, toute souffrance de celui-ci ou plus encore toute mort fœtale se tra-

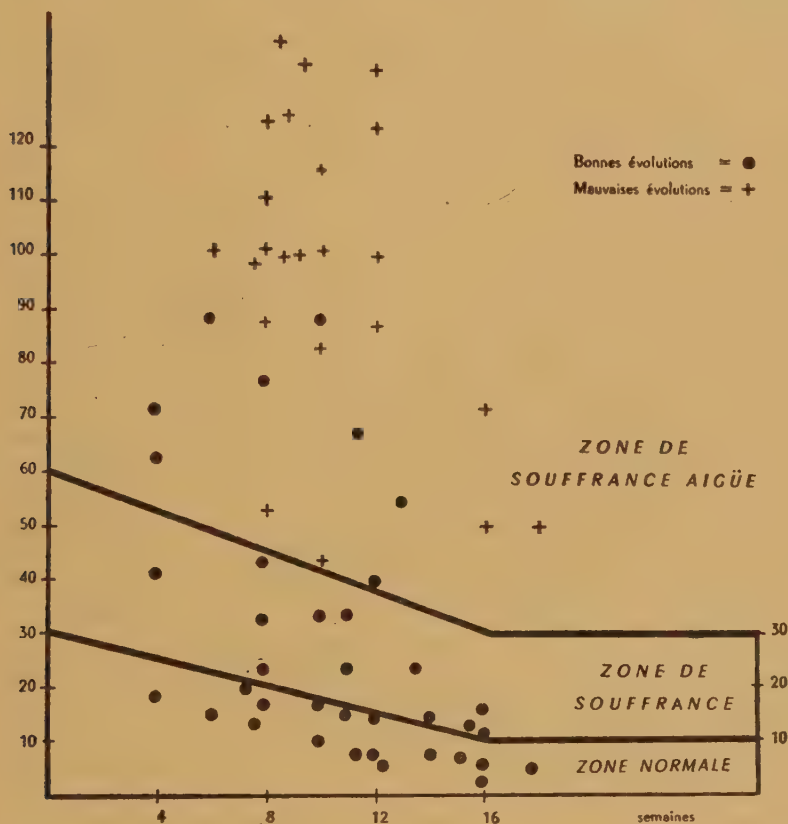


FIG. 3. — Coefficient d'utilisation oestrogénique.

duisant aussitôt par une chute verticale de l'élimination. Plusieurs d'entre eux avaient voulu voir dans cette constatation le témoignage d'une production fœtale des œstrogènes. Nous pensons plutôt que ce sont les remarquables expériences d'OVE CASSMER [26] qui donnent leur véritable sens à ces observations. Autorisé par la législation qui règne en Suède à pratiquer des avortements thérapeutiques, il eut l'idée ingénieuse

de procéder d'abord à une ligature du cordon, ce qui lui permit de retrouver la chute déjà constatée des phénolstéroïdes en même temps que le maintien des taux du prégnañdiol. Dans un second temps, il perfusa le cordon avec du sang maternel et remarqua une remontée du taux des œstrogènes. Ayant ainsi supprimé l'équilibre circulatoire pour le rétablir ensuite, il montrait l'incidence d'une telle perturbation sur l'élimination des phénolstéroïdes. On comprend dès lors que l'Ecole Lyonnaise se soit de longue date attachée à définir un coefficient d'utilisation œstrogénique. Pour cette Ecole [9] la somme des fractions œstrone-œstradiol (OD) et œstriol (T) représente l'activité placentaire globale tandis que le rapport de ces fractions, normalisé par un coefficient, $OD/T \times 100$, traduit la vitalité fœtale puisque celle-ci est essentielle au maintien de ce rapport. Une définition des valeurs normales de ce coefficient aux divers âges de la grossesse et des valeurs pathologiques permet d'établir un diagramme (Fig. 3) sur lequel on constate une bonne corrélation entre les valeurs présentées par quelques cas de grossesses normales ou menacées et l'évolution. A côté d'une certaine restriction quant à la méthode de dosage pratiquée par ces auteurs qui fait intervenir une alumine de chromatographie alcaline dont on sait qu'elle entraîne des déperditions au cours du dosage, nous pensons que la simple évaluation globale des phénolstéroïdes donne des renseignements très suffisants. L'œstriol est en effet très rapidement produit à des taux qui laissent loin derrière eux ceux de l'œstrone et de l'œstradiol, il s'ensuit que toute chute des phénolstéroïdes indique une chute de l'œstriol qui en constitue la majeure partie : les conclusions deviennent alors les mêmes.

TOXÉMIES :

Le problème des toxémies a reçu ses premières études avec SMITH et SMITH [134 a)] qui constatent que le profil des éliminations a plus d'intérêt que la considération morcelée de plusieurs dosages. RAKOFF [120, 121] rapporte que les taux s'améliorent avec la dissipation des symptômes cliniques. Sans pouvoir rapporter dans le détail la totalité des travaux, il faut cependant rappeler ceux de MILLIEZ et FRITTEL [107] qui concluent :

— l'élimination folliculinique est normale dans les toxémies légères ;

— une insuffisance folliculinique isolée traduit une toxémie d'intensité moyenne sur le plan hormonal et qui conduirait à une issue souvent fatale en l'absence de traitement ;

— l'insuffisance folliculinique associée à une insuffisance lutéale est le propre des toxémies sévères qui ne cèdent généralement pas au traitement, même intensif. Il peut être alors opportun, lorsque l'âge de la grossesse l'autorise, de pratiquer une césarienne.

L'organisme fœtal.

Il est désormais certain que l'organisme fœtal métabolise et conjugue les œstrogènes, et ce dès le troisième mois, sans qu'on puisse encore situer avec certitude le lieu de ces transformations [31].

PARKER et TENNEY [112], en recherchant la teneur en œstrogènes des tissus fœtaux, signalent une haute concentration dans les surrénales fœtales, ce à quoi DICZFALUSY rétorque [30], et c'est l'un des arguments majeurs des contradicteurs, que les œstrogènes effectivement décelés y sont en grande partie conjugués et non libres comme dans le corps jaune et le placenta.

LELONG et ses collaborateurs [90] reprennent l'étude du problème, mais pour échapper à la critique les dosages n'auraient pas dû comporter d'hydrolyse préalable.

Nous tenterons de nous faire une opinion sur cette question à la fin de notre travail.

DEUXIEME PARTIE

METHODES ET NORMOGRAMMES

A. — Méthodes.

1° PRÉGNANDIOL : *Méthode de dosage du complexe-prégnandiol (C.PG.) selon Crépy, Meslin et Jayle [63 b].*

Après hydrolyse enzymatique des conjugués et précipitation du complexe-prégnandiol par le procédé d'Astwood et Jones, on applique la réaction de Talbot à l'acide sulfurique concentré et l'on effectue les mesures photométriques après le développement de la coloration jaune-orangée. Trois mesures sont nécessaires, à 390, 430 et 470 m μ , pour éliminer par l'équation de correction d'Allen la part des chromogènes interférents. Les valeurs ainsi obtenues donnent une corrélation satisfaisante avec celles obtenues par la méthode spécifique de Klopper et Brown.

2° 3 α -OH-STÉROÏDES : *Méthode de dosage des 3 α -OH-stéroïdes non oxygénés en 11 selon Jayle, Crépy, Scholler et Tiprey [64].*

L'extraction butylique en milieu fortement alcalin est quasi spécifique des glucuronides des 3 α -OH-stéroïdes neutres. Après cette extraction, on pratique une modalité de la réaction de Tollens à la naphtorésorcine qui dose l'acide glucuronique par comparaison photométrique de la coloration violette obtenue avec celle d'une solution étalon de glucurone pure.

Le dosage des phénolstéroïdes (œstriol-œstrone et 17 β -œstradiol) est pratiqué après hydrolyse des conjugués par la β -glucuronidase et la sulfatase du suc digestif d'*Helix Pomatia*, lavage des solutions éthérées et saponification en milieu sodique normal. La réaction de Kober, selon une modalité particulière, donne sa coloration rose, et l'équation de correction d'Allen

est appliquée aux lectures photométriques faites à 465, 515 et 555m μ pour éliminer la participation des chromogènes parasites.

Les trois œstrogènes qui constituent la presque totalité de l'élimination ont un pouvoir chromogène différent. L'estimation photométrique au cours du dosage compare ces trois œstrogènes au seul pouvoir chromogène de l'œstrone : les résultats globaux sont donc exprimés en équivalents d'œstrone et, de ce fait, inférieurs aux valeurs réelles que donne la méthode de Brown. Nous tiendrons compte de ce fait dans la dernière partie.

$$Dc \text{ œstriol} / Dc \text{ œstrone} = 0,8$$

$$Dc \text{ œstradiol} / Dc \text{ œstrone} = 0,7$$

B. — Normogrammes.

L'établissement des normogrammes a été effectué à partir d'un lot important de grossesses fichées dans le Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture. Ces grossesses ont été sélectionnées rigoureusement de façon à offrir la plus grande garantie de normalité, aussi les critères qui ont présidé à cette sélection ont-ils été soigneusement posés :

- connaissance précise de la date des dernières règles ;
- accouchement à terme d'un enfant bien formé et bien portant, en éliminant systématiquement les cas de mort post-natale rapide. Mais ces deux critères ne suffisent pas à la sécurité des mesures, il faut y joindre encore :
- absence d'incidents cliniques gynécologiques chez les sujets recrutés : métrorragies, contractions, symptômes éclamptiques, etc..., qui tous témoignent d'une perturbation de la gestation dont le degré et le retentissement ne peuvent être appréciés qu'après référence au normogramme, ce qui exclut donc la participation de tels cas à son établissement ;
- absence d'affections intercurrentes, endocriniennes essentiellement, susceptibles de modifier le métabolisme ou l'élimination des hormones étudiées. Ainsi toute grossesse a reçu lors d'un premier bilan un dosage des 17-cétostéroïdes pour faire le point de l'activité surrénale contemporaine ;

— assurance d'une perméabilité rénale suffisante : mesure du volume urinaire, du taux de créatinine, recherche de l'albumine ;

— absence de traitement hormonal pendant la gestation.

Une moyenne statistique a donc été définie et chiffrée par quinzaine. Cette fragmentation est légitimée par le fait qu'il est illusoire de vouloir saisir un instantané trop rigoureux de l'élimination par suite de décalages inévitables par méconnaissance de la date exacte de la fécondation et des écarts dans l'installation du rythme de l'élimination, alors qu'il est beaucoup plus suggestif de fixer des repères dont la différence soit significative pour juger, par comparaison, de l'état ou de l'avenir d'une grossesse. Une exception a cependant été faite en ce qui concerne les phénolstéroïdes pour lesquels les taux de la 15^e et de la 16^e semaines montrent une variation rapide, ces deux semaines ont donc été individualisées.

A cette moyenne il faut associer une limite inférieure à la normale. La méthode statistique offre, pour cette détermination, le calcul de l'écart-type dont le double de la valeur reporté de part et d'autre de la moyenne permet d'embrasser 95 % des cas. En fait il s'avère que cette détermination s'applique mal aux résultats dont la répartition n'est pas gaussienne. Nous lui avons préféré un autre mode de détermination dont le principe est le suivant : les données qui ont servi à l'établissement de chaque moyenne sont collationnées et l'on estime que leur totalité représente 100 %. Pour n'en conserver que 95 %, il convient d'éliminer à chaque extrémité un certain nombre de valeurs représentant chacun 2,5 % : la valeur la plus basse qui subsiste après cet élagage définit alors la limite inférieure de la moyenne considérée. On fait de même pour toutes les moyennes auxquelles on associe par ce procédé un limite inférieure. On calcule ensuite le pourcentage que représente cette limite inférieure par rapport à la moyenne correspondante égale à 100 %. On obtient donc un pourcentage qui représente chaque limite inférieure par rapport à chaque moyenne. On constate que tous ces pourcentages ont sensiblement la même valeur, ce qui justifie la méthode, on en prend la moyenne, c'est ce pourcentage moyen qui définira désormais la limite inférieure de la moyenne.

TABLEAU III
Normogramme du Prénandiol (en mg./24 h.)

Semaines	Nb. cas	Moyennes	Lim. inf. (60 %)
5/6	339	11	6,6
7/8	436	11,5	6,9
9/10	1390	11,5	6,9
11/12	302	12,5	7,5
13/14	225	14	8,4
15/16	161	16	9,6
17/18	50	19,5	11,7
19/20	51	23	13,8
21/22	38	27	16,2
23/24	45	32,5	19,5
25/26	46	36	21,6
27/28	46	40,5	24,3
29/30	43	44,5	26,7
31/32	31	49	29,4
33/34	27	52,5	31,5
35/36	19	57,5	34,4
37/38	9	60,5	36,30
39/40	9	63	38

TABLEAU IV
Normogramme des 3 α -OH-stéroïdes (en mg./24 h.)

Semaines	Nb. cas	Moyennes	Lim. inf. (65 %)	car val. inf.
5/6	276	30	19,5	17 = 57 % M
7/8	308	30	19,5	19 63 %
9/10	274	31	20	19 61 %
11/12	304	31	20	20 65 %
13/14	301	33	21,5	22 67 %
15/16	373	39	25	26 67 %
17/18	253	41	26,5	27 66 %
19/20	266	46	30	31 67 %
21/22	213	52	34	36 69 %
23/24	226	57	37	38 67 %
25/26	208	63	41	42 67 %
27/28	243	72	47	47 65 %
29/30	215	80	52	50 64 %
31/32	212	84	54,5	54 64 %
33/34	180	90	58,5	57 63 %
35/36	100	94	61	59 63 %
37/38	53	99	64,5	67 68 %
39/40	20	102	66,5	75 —

(Voir le détail d'un tel calcul sur le normogramme des 3 α -OH-stéroïdes.)

Les tableaux III, IV et V résument toutes les données du traitement statistique : âge de la grossesse compté depuis les dernières règles, nombre de cas, moyennes, limite inférieure de la normale ainsi que le pourcentage qui lie cette limite inférieure à la moyenne correspondante.

TABLEAU V

Normogramme des phénolstéroïdes (en $\mu\text{g.}/24 \text{ h.}$)

<i>Semaines</i>	<i>Nb. cas</i>	<i>Moyennes</i>	<i>Lim. inf. (55 %)</i>
5/6	242	120	61
7/8	282	210	115
9/10	243	300	165
11/12	261	420	230
13/14	207	700	385
15	187	1 500	800
16	176	2 200	1 200
17/18	250	3 200	1 800
19/20	268	4 600	2 500
21/22	227	6 000	3 300
23/24	172	7 400	4 000
25/26	253	8 400	4 600
27/28	274	9 300	5 100
29/30	250	9 900	5 450
31/32	193	10 800	5 900
33/34	221	12 300	6 800
35/36	118	14 700	8 000
37/38	74	17 100	9 400
39/40	24	17 600	9 700

Nous n'avons pas donné les limites supérieures de la normale, mais il est facile de les obtenir, car un calcul analogue à celui utilisé pour la définition des limites inférieures a montré que les limites supérieures sont les symétriques des limites inférieures par rapport aux courbes des moyennes.

Le schéma (Fig. 4) objective les valeurs des moyennes et permet d'étudier l'allure des courbes qui en résultent. Ainsi le prégnandiол et les 3α -OH-stéroïdes présentent un tracé très semblable en S allongé qui peut se décomposer en trois phases :

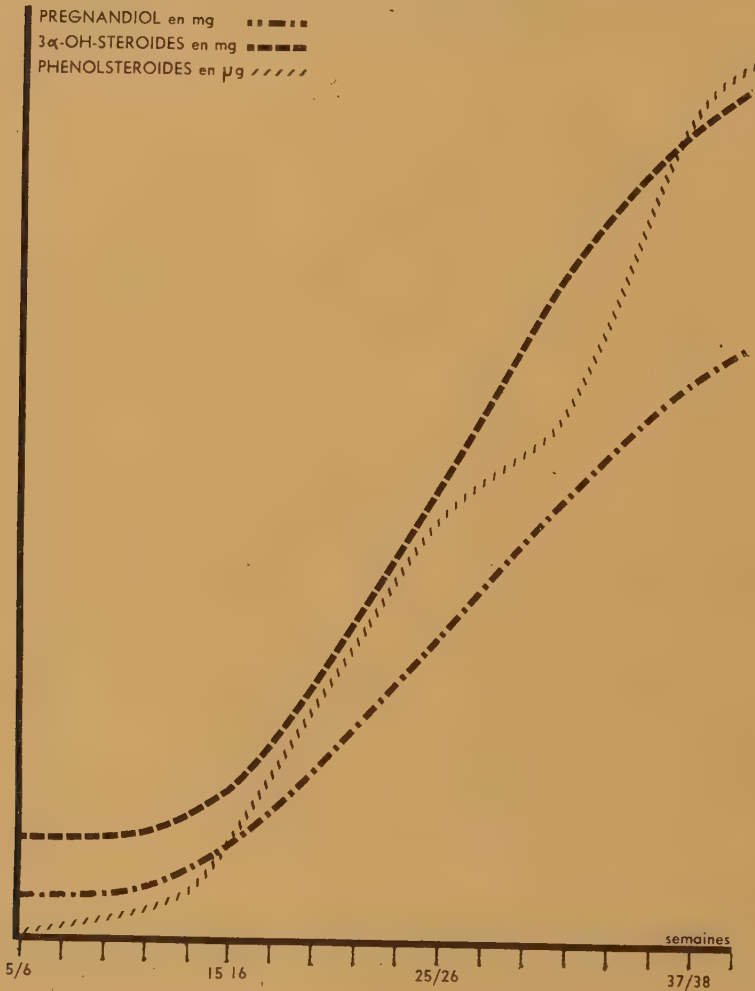


FIG. 4. — Normogrammes.

- première phase : le tracé reste en plateau (5/6 à 9/10) ;
- deuxième phase : le tracé croît (9/10 à 29/30) ;
- troisième phase : le tracé s'infléchit (29/30 à 39/40).

Toute différente est l'allure des phénolstéroïdes :

- première phase : le tracé présente une croissance et non un plateau comme dans les cas précédents (5/6 à 13/14) ;
- deuxième phase : la croissance précédente s'accélère (13/14 à 23/24) ;
- troisième phase : le tracé s'infléchit (23/24 à 29/30) ;
- quatrième phase : la croissance reprend (29/30 à 39/40).

L'allure de ces courbes est une constante fondamentale de l'activité endocrinienne de la gestation. Il suffit pour s'en persuader de se reporter aux publications antérieures du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture [60-73-74]. On constate, en dépit des variations des méthodes analytiques utilisées, que le profil des tracés est demeuré le même, aux valeurs près.

*
**

La stagnation en plateau que nous avons relevée au début des courbes du prégnandiol et des 3 α -OH-stéroïdes peut être attribuée à la production ovarienne. GEMZELL et DICZFALUSY ont en effet étudié l'influence d'une stimulation intense par la gonadotropine hypophysaire humaine (FSH) et la gonadotropine chorionique sur des femmes aménorrhéiques. Les auteurs constatarent une élévation variable des phénolstéroïdes (de 400 μ g. à 2.100 μ g), mais toujours très supérieure aux taux normalement produits au cours du cycle menstruel, et une élévation relative du prégnandiol beaucoup moins accusée, « plafonnant » beaucoup plus bas (11 mg. en moyenne) et beaucoup plus proche des valeurs enregistrées au cours du cycle. Ceci est un argument cinétique qui montre que l'on peut mettre sur le compte de l'ovaire les taux croissants de phénolstéroïdes produits pendant les douze premières semaines ainsi que les taux limites du prégnandiol. Cet argument prend d'autant plus de poids lorsqu'on note, compte tenu des antécédents pathologiques de ces femmes, l'aspect polykystique des ovaires étudiés après une stimulation d'une telle intensité : les taux du prégnandiol gravitent autour de la même valeur, les taux des phénolstéroïdes présentent un lien indiscutable avec le volume des ovaires. Lorsqu'après l'expérimentation, l'installation de cycles menstruels normaux fut

observée, les taux de prégnandiol ne furent guère différents tandis que ceux des phénolstéroïdes ramenés aux valeurs normalement enregistrées au cours du cycle s'accompagnèrent d'un retour de l'ovaire à un volume normal [42].

Dans la dernière partie, nous tenterons quelques autres attributions.

TROISIEME PARTIE

EVOLUTION DE LA GROSSESSE

A. — Premier trimestre (5/6^{es} semaines aux 13/14^{es}).

L'étude de cette période de la gestation a déjà fait l'objet de travaux détaillés de la part de G. PLANTUREUX et G. ROUS-SANGE, aussi ne ferons-nous que reprendre dans leur ensemble les résultats établis par ces deux auteurs [118-78-123].

Le premier souci de ces travaux consistait dans le partage de l'aire sous-jacente à l'aire normale en zones d'insuffisance d'après les corrélations observées entre les taux hormonaux et les incidents ou les accidents présentés par un grand nombre de grossesses. C'est ainsi que trois degrés d'insuffisance purent être distingués :

- insuffisance modérée ;
- insuffisance sévère ;
- insuffisance absolue.

Le terme d'insuffisance absolue désigne, au cours de ce premier trimestre, la constatation d'un taux sans commune mesure avec celui attendu, mais pas toujours incompatible avec le maintien de la gestation : on observe en effet un pourcentage faible, mais non négligeable d'évolutions.

Nous présentons d'abord les deux tableaux qui permettent de situer, par rapport aux taux hormonaux, la position des zones d'insuffisance. Quelques correctifs ont été apportés aux valeurs initiales afin que ces tableaux soient conformes à nos normogrammes plus récents (tableaux VI-VII) :

TABLEAU VI

Définition des degrés d'insuffisance lutéale au cours du 1^{er} trimestre

CATÉGORIES	COMPLEXE PRÉGNANDIOL EN MG./24 H.
Élimination normale	6,5 à 20
Insuffisance lutéale :	
— modérée	4 à 6,5
— sévère	2 à 4
— absolue	0 à 2

TABLEAU VII

Définition des degrés d'insuffisance folliculinique au cours du 1^{er} trimestre

CATÉGORIES	PHÉNOLSTÉROÏDES EN µG./24 H.				
	5/6	7/8	9/10	11/12	13/14
Élimination normale ..	65 à 175	115 à 305	165 à 435	230 à 610	385 à 1015
Insuffisance :					
— modérée ..	35 à 65	75 à 115	110 à 165	160 à 230	260 à 385
— sévère	20 à 35	20 à 75	20 à 110	20 à 160	50 à 260
— absolue ..	> 20	> 20	> 20	> 20	> 50

Les grossesses furent alors divisées en deux groupes selon qu'elles présentaient ou non des métrorragies. Les données sont résumées dans le tableau suivant (tableau VIII) :

Ces recherches mettent en évidence le rôle de l'insuffisance folliculinique dans l'établissement du pronostic d'une grossesse. Il existe une relation entre le pourcentage des fausses couches du premier trimestre et l'insuffisance du taux de folliculine, alors que la constatation d'un taux normal de folliculine au cours d'une métrorragie gravidique est compatible avec un excellent pronostic. Au contraire, l'insuffisance folliculinique absolue avec métrorragies signe la mort de l'œuf.

Quant au prégnandiол, il n'a de signification que lorsqu'insuffisant, les taux éliminés pendant les premières semaines de la grossesse peuvent en effet être produits au cours du cycle. Le prégnandiол ne saurait donc convenir comme test diagnostic de grossesse, rôle que peuvent jouer les phénolstéroïdes en raison des taux importants rapidement atteints.

L'insuffisance modérée comporte un pronostic sensiblement identique à celui des taux normaux.

Il est difficile de trancher le problème de la nature primaire ou secondaire de l'insuffisance hormonale. Lorsqu'à la suite d'une thérapeutique de substitution la grossesse évolue, on peut supposer que l'insuffisance était primaire. Si la grossesse s'inter-

TABLEAU VIII

Pourcentages d'évolutions en fonction taux hormonaux et de la présence ou l'absence de métrorragies

CATÉGORIES		AVEC MÉTRORRAGIES				SANS MÉTRORRAGIES			
Fol.	Pré.	F.-COUCHES		EVOLUTIONS		F.-COUCHES		EVOLUTIONS	
		Nombre		Nombre		Nombre		Nombre	
IA	IA	23	100 %	0	0	6	100 %	0	0
IA	IS	11	100 %	0	0	7	87 %	1	13 %
IA	IM	4	80 %	1	20 %	5	71 %	2	29 %
IA	EN	1	50 %	1	50 %	2	34 %	4	66 %
IS	IA	7	100 %	0	0	5	100 %	0	0
IM	IA	3	100 %	0	0	1	50 %	1	50 %
IS	IS	32	87 %	5	13 %	7	58 %	5	42 %
IS	IM	13	81 %	3	19 %	11	74 %	4	26 %
IS	EN	7	78 %	2	22 %	11	35 %	20	65 %
IM	IS	2	66 %	1	34 %	0	0	10	100 %
EN	IS	0	0	1	100 %	0	0	6	100 %
IM	IM	2	40 %	3	60 %	4	14 %	24	86 %
IM	EN	4	31 %	9	69 %	0	0	48	100 %
EN	IM	0	0	8	100 %	4	8 %	42	92 %
EN	EN	2	8 %	23	92 %	2	1,5 %	153	98,5 %
IA : insuffisance absolue.		IM : insuffisance modérée.							
IS : insuffisance sévère.		EN : élimination normale.							

rompt, il n'est pas possible de faire le départ entre le rôle de la souffrance trophoblastique et l'insuffisance du corps jaune gravidique. Pour cela, il est nécessaire de pratiquer une exploration du corps jaune, et si cette exploration révélait une insuffisance hormonale, on pourrait alors en déduire que la fausse couche peut être, avec une grande probabilité, reliée à un trouble de la fonction lutéale.

B. — Second et troisième trimestres.

Nous avons groupé les deux derniers trimestres car les modalités d'évolution, les accidents sont les mêmes, et pour mieux opposer cette seconde partie de la gestation à la première.

Le problème de la détermination des zones d'insuffisance est différent. En premier lieu il n'est guère possible de distinguer franchement une zone d'insuffisance modérée et une zone d'insuffisance sévère, tout au plus est-il possible d'apprécier la proximité ou l'éloignement par rapport à l'aire normale, et, plus encore, de noter vers quelle direction évolue le tracé.

La notion d'alarme résultera donc d'une tendance à la stagnation ou à la chute des taux. Une femme dont les taux faibles présentent néanmoins une élévation par rapport à un dosage précédent peut mener à bien sa gestation.

Pour départager la zone comprise entre la limite inférieure de la normale et la frontière de l'insuffisance absolue, on peut tracer une ligne équidistante des deux autres, au-dessus de laquelle on parlera d'insuffisance modérée, d'insuffisance sévère au-dessous.

Pour déterminer la frontière de l'insuffisance absolue, la logique indiquait de recruter toutes les grossesses arrêtées et de faire une statistique à partir de ces cas. Deux constatations ont interrompu ce projet :

— il est difficile de saisir dans une chute progressive de l'élimination (à considérer que les dosages soient suffisamment nombreux pour la suivre) la frontière cherchée, c'est-à-dire le taux à partir duquel toute remontée est impossible, l'expulsion du fœtus pouvant fort bien être plus ou moins différée ;

— le meilleur signe clinique, l'arrêt des bruits du cœur, a souvent été omis dans le rapport des praticiens, si bien que les données suffisantes à un établissement statistique n'ont pu être réunies malgré l'abondance du fichier du Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture.

Fort heureusement une autre méthode de détermination nous est apparue : elle consistait à prélever toutes les grossesses qui ont abouti à un accouchement normal avec enfant bien portant

après avoir présenté les taux d'élimination les plus bas. La réunion de ses valeurs nous a alors permis de tracer le profil rasant la zone d'insuffisance absolue. En reprenant le problème en sens inverse, nous avons comparé nos chiffres aux grossesses arrêtées et aux grossesses ayant évolué pour apprécier le crédit attribuable à notre détermination : 6 cas sur 1.000 ont contredit nos chiffres, ce qui constitue une bonne sécurité.

En définitive, la notion d'insuffisance absolue telle que nous la présentons peut s'exprimer comme suit : la constatation d'un taux situé dans la zone d'insuffisance absolue lors d'un premier bilan ne comporte pas en lui-même d'indication définitive, mais commande qu'un autre bilan soit effectué dans les deux semaines qui suivent et dont le résultat, par comparaison avec le premier, montrera soit une élévation significative et l'espoir est permis, soit une chute et un pronostic d'interruption à bref délai peut être formulé avec une quasi certitude. On peut dire que l'arrêt des bruits du cœur et l'effondrement des phénolstéroïdes signent la mort fœtale (tableaux IX, X et XI).

TABLEAU IX

*Définition des degrés d'insuffisance du prégnandiol
au cours des 2^e et 3^e trimestres*

Semaines	Aire normale	Ins. mod.	Ins. sév.	Ins. abs.
15/16	16 à 9,6	9,6 à 7	7 à 4,5	< 4,5
17/18	19,5 à 11,7	11,7 à 8,6	8,6 à 5,5	< 5,5
19/20	23 à 13,8	13,8 à 10	10 à 6,5	< 6,5
21/22	27 à 16,2	16,2 à 11,9	11,9 à 7,5	< 7,5
23/24	32,5 à 19,5	19,5 à 14,5	14,5 à 9,5	< 9,5
25/26	36 à 21,6	21,6 à 16	16 à 10,5	< 10,5
27/28	40,5 à 24,3	24,3 à 18	18 à 11,5	< 11,5
29/30	44,5 à 26,7	26,7 à 19,6	19,6 à 12,5	< 12,5
31/32	49 à 29,4	29,4 à 21,7	21,7 à 14	< 14
33/34	52,5 à 31,5	31,5 à 23,3	23,3 à 15	< 15
35/36	57,5 à 34,4	34,4 à 25,5	25,5 à 16,5	< 16,5
37/38	60,5 à 36,3	36,3 à 26,7	26,7 à 17	< 17

TABEAU X

*Définition des degrés d'insuffisance des 3 α -OH-stéroïdes
au cours des 2^e et 3^e trimestres*

Semaines	Aire normale	Ins. mod.	Ins. sév.	Ins. abs.
15/16	39 à 26	26 à 20	20 à 14	< 14
17/18	41 à 26,5	26,5 à 21,5	21,5 à 16,5	< 16,5
19/20	46 à 30	30 à 24,3	24,3 à 18,5	< 18,5
21/22	52 à 34	34 à 27,5	27,5 à 21	< 21
23/24	57 à 37	37 à 30	30 à 23	< 23
25/26	63 à 41	41 à 33	33 à 25	< 25
27/28	72 à 47	47 à 38	38 à 29	< 29
29/30	80 à 52	52 à 42	42 à 32	< 32
31/32	84 à 54,5	54,5 à 44,3	44,3 à 34	< 34
33/34	90 à 58,5	58,5 à 47,3	47,3 à 36	< 36
35/36	94 à 61	61 à 50,5	50,5 à 38	< 38
37/38	99 à 64,5	64,5 à 52	52 à 40	< 40

TABEAU XI

*Définition des degrés d'insuffisance des phénolstéroïdes
au cours des 2^e et 3^e trimestres*

Semaines	Aire normale	Ins. mod.	Ins. sév.	Ins. abs.
15	1 500 à 800	800 à 550	550 à 300	< 300
16	2 200 à 1 200	1 200 à 820	820 à 440	< 440
17/18	3 200 à 1 800	1 800 à 1 300	1 300 à 800	< 800
19/20	4 600 à 2 500	2 500 à 1 800	1 800 à 1 150	< 1 150
21/22	6 000 à 3 300	3 300 à 2 400	2 400 à 1 500	< 1 500
23/24	7 400 à 4 000	4 000 à 2 900	2 900 à 1 850	< 1 850
25/26	8 400 à 4 600	4 600 à 3 350	3 350 à 2 100	< 2 100
27/28	9 300 à 5 100	5 100 à 4 100	4 100 à 3 100	< 3 100
29/30	9 900 à 5 450	5 450 à 4 400	4 400 à 3 300	< 3 300
31/32	10 800 à 5 900	5 900 à 4 750	4 750 à 3 600	< 3 600
33/34	12 300 à 6 800	6 800 à 5 450	5 450 à 4 100	< 4 100
35/36	14 700 à 8 000	8 000 à 6 450	6 450 à 4 900	< 4 900
37/38	17 100 à 9 400	9 400 à 7 550	7 550 à 5 700	< 5 700

Après avoir présenté les valeurs qui définissent les degrés d'insuffisance, nous donnerons les valeurs des éliminations pour l'un de ces cas de grossesses exceptionnelles qui échappent à toute définition et pour lesquelles il ne nous a pas été permis de proposer une interprétation devant la contradiction des taux aberrants enregistrés et l'aboutissement à un accouchement parfaitement normal.

Cas d'élimination aberrante :

Semaines	Prég.	3 α -OH	Fol.	17-céto
18	18,6	33,6	175	?
21	20	36	260	8,5
24	24,8	42,2	?	8,3
29	29,3	51	380	8,5
30	34,3	55	645	7,8
39	68	102	1 150	12,1
40	65,3	98	1 500	12,2

Accouchement normal à terme d'un enfant mâle pesant 3,820 kg.

Nous n'avons pas donné de mention particulière aux valeurs très élevées des éliminations hormonales car notre travail ne nous a pas permis de conclure à une signification pathologique de ces éliminations. Le plus souvent, elles correspondent à une probabilité de gemellaire ou de gros enfant. Ainsi,

Cas de gemellaire :

Semaines	Prég.	3 α -OH	Fol.
11	16	44,5	445
22	61,3	92	15 000

Cas de gros enfant :

Semaines	Prég.	3 α -OH	Fol.	17-céto
27	66	99	11 225	22
40	114	172	44 370	23

Accouchement à terme d'un enfant pesant 4,260 kg (placenta : 1,050 kg).

Nous avons ensuite réuni un groupe de 293 grossesses ayant présenté une fausse couche ou un accouchement prématuré. Dans le recrutement de ces grossesses, nous n'avons retenu que les cas où plusieurs dosages ont pu être pratiqués et pour lesquels l'issue n'a pas dépassé d'un mois la date du dernier dosage (tableaux XII, XIII et XIV).

TABEAU XII

Fausses-couches

CATÉGORIES			NOMBRE	
Fol.	Pré.	3 α -OH		
IA	IA	IA	57	dont 57 métrorragies
IA	IS	IS	13	dont 13 métrorragies
IA	IM	EN	26	dont 20 métrorragies
IA	EN	EN	10	dont 6 métrorragies
IS	IS	IS	4	dont 4 métrorragies
IS	IM	EN	2	dont 1 toxémie
HP	HP	HP	4	(4 gemellaires)
EN	EN	EN	12	sans signes cliniques

IA : insuffisance absolue.

HP : élimination supérieure à la normale.

IM : insuffisance modérée.

IS : insuffisance sévère.

EN : élimination normale.

TABEAU XIII

Accouchements prématurés d'un enfant vivant

CATÉGORIES			NOMBRE	
Fol.	Pré.	3 α -OH		
EN	EN	EN	65	dont 2 diabètes et 3 toxémies légères
IM	EN	EN	25	dont 1 diabète et 2 toxémies légères
IM	IM	EN	16	
IS	IM	IM	10	

TABEAU XIV

Accouchements prématurés d'un mort-né

CATÉGORIES					NOMBRE
Fol.	Pré.	3 α -OH			
IA	IA	IS	13	dont	1 décollement placentaire 2 dégénérescences placentaires 1 toxémie+éclampsie 3 hémorragies 6 non communiqués
IA	IS	IS	6	dont	1 toxémie+contractions 2 toxémies 3 non communiqués
IA	IM	IM	10	dont	1 toxémie grave 5 métrorragies 2 Zondecks positifs 2 non communiqués
IA	EN	EN	7	dont	1 malformation : ascite+foie sclérosé 1 toxémie grave 2 hypertensions isolées 3 non communiqués
IM	IM	EN	5	dont	1 kyste lutéinique opéré 8 jours avant 1 néphrite+césarienne 3 non communiqués
EN	EN	EN	6	dont	1 éclampsie+accouchement provoqué 1 césarienne 1 circulaire du cordon 3 non communiquée
EN	HP	HP	3	dont	1 gemellaire 1 forceps 1 néant
HP	HP	HP	4	dont	1 césarienne 1 circulaire du cordon 2 gemellaires

La première constatation qui se dégage est que l'atteinte des zones d'insuffisance absolue n'est jamais immédiate dans les cas suffisamment suivis, mais que les premières anomalies constatées lors d'un bilan et qui témoignent d'une souffrance fœtale (phé-nolstéroïdes) ou trophoblastique (prégnandiol et 3 α -OH-sté-roïdes neutres) précèdent le franchissement de la limite d'insuf-fisance absolue d'une quinzaine de jours en moyenne, temps qui peut être mis à profit pour l'institution d'une thérapeutique.

Nous résumons dans un schéma portant sur 20 cas les modalités de la chute des phénolstéroïdes, puis du prégnandiol, des 3α -OH-stéroïdes enfin (Fig. 5).



FIG. 5. — Etude de la chute des phénolstéroïdes, du Prégnandiol et des 3α -hydroxy-stéroïdes neutres à propos de 20 cas de grossesse en voie d'interruption.

La seconde constatation tient dans l'importance considérable de l'insuffisance folliculinique absolue relevée 142 fois sur 182 accidents, soit dans 78 % des cas. L'insuffisance absolue du prégnandiol est beaucoup moins fréquente : 70 fois sur 182 accidents, soit dans 38,5 % des cas ; celle des 3α -OH-stéroïdes est

moins fréquente encore : 57 fois sur 182 accidents, soit dans 31 % des cas. On peut affirmer que le franchissement de la limite d'insuffisance absolue par les 3 α -OH-stéroïdes correspond à une cessation complète de l'activité placentaire et ne laisse plus aucun doute sur l'interruption de la grossesse.

La troisième constatation est que la folliculine franchit toujours la première la frontière de l'insuffisance absolue, suivie par le prégnañdiol deux semaines après en moyenne (Fig. 5). Les cas où le dosage révèle d'emblée une insuffisance globale absolue sont toujours des cas insuffisamment suivis. En règle générale, on observe que dans les cas d'insuffisances associées de degrés divers, c'est toujours la folliculine qui présente l'insuffisance la plus marquée.

TABLEAU XV
Syndromes toxémiques

CATÉGORIES			NOMBRE	
Fol.	Pré.	3 α -OH		
EN	EN	EN	30	dont 13 H.T.A. isolée (16-10) 8 H.T.A. (16-10) + albuminurie (< 1 g/l.) 5 albuminurie (— 1 g/l.) 3 H.T.A. + albuminurie + œdème (30 enfants vivants)
IM	IM	IM	3	dont 3 albuminurie (— 0,5 g/l.) (3 enfants vivants)
IS	IM	IM	3	dont 3 albuminurie isolée (— 1,5 g/l.) (3 morts-nés)
IA	IM	IM	4	dont 4 H.T.A. (18-11) + albuminurie (— 1 g/l.) (4 morts-nés)
IA	IS	IM	1	dont 1 toxémie grave (1 mort-né)
IA	IA	IS	1	dont 1 toxémie grave (1 mort-né)

L'insuffisance sévère de la folliculine ne comporte pas un pronostic forcément grave lorsqu'isolée. Associée à une insuffisance grave du prégnañdiol, le pronostic est toujours mauvais.

Enfin deux autres remarques : le test biologique de Zondek est souvent encore positif alors que le dosage biochimique affirme l'interruption. Dans tous les cas que nous avons rencontrés c'est

le dosage biochimique qui avait raison. Les métrorragies sont encore très fréquentes au second trimestre et presque toujours associées à des éliminations insuffisantes ; au troisième trimestre elles deviennent très rares.

Nous avons complété cette étude par l'examen de 50 cas de syndromes toxémiques (dont 8 déjà cités) (tableau XV).

Ces données permettent d'affirmer que le pronostic d'une toxémie est lié à la qualité de l'élimination des stéroïdes. Une toxémie dont les dosages sont normaux conserve un pronostic favorable. Le pronostic est d'autant plus mauvais que le taux des phénolstéroïdes est plus bas.

QUATRIEME PARTIE

CORRELATIONS

Dans un article du « Journal of Endocrinology », BROWN faisait état d'une excellente superposition des tracés des œstrogènes et du placenta en ordonnées logarithmiques d'échelles différentes par rapport au temps en abscisse ordinaire [19] (Fig. 6).

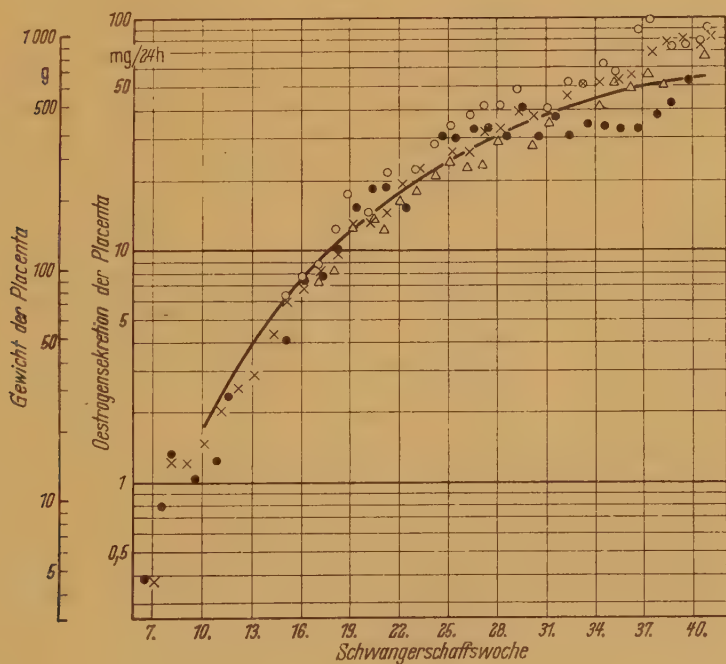


FIG. 6. — Superposition des tracés de la production placentaire des phénol-stéroïdes et des poids du placenta pendant la grossesse.

Cette étude reposait sur les dosages de 4 grossesses et sur une statistique des poids du placenta au cours de la gestation. Indépendamment de l'intérêt de cette observation, notre attention fut attirée par l'existence d'une telle statistique. Nous avons alors écrit au Medical Research Council d'Aberdeen pour obtenir plus de détail sur ce travail dû à WALKER. L'obligeance du Dr. THOMSON nous a permis d'obtenir ce travail complet, ainsi qu'une statistique portant sur les poids du fœtus.

Semaines	PLACENTA	♂	Nb.Cas	POETUS	♂	Nb.Cas
10	21	5,7	5	4	9	6
11	36	4,1	12	11	1,7	13
12	36	5,9	11	13	2,1	11
13	57	5,3	13	27	2	13
14	44	4,9	8	38	32,5	8
15	71	8,4	10	54	5,8	10
16	86	5,8	9	84	8,8	9
17	105	5,4	9	111	5,2	9
18	117	11,4	6	169	140	6
19	131	10,5	5	272	284	6
20	171	18,3	6	296	27,3	6
21	188	15,2	8	361	25,3	8
22	211	18,0	4	449	405	5
23	?			?		
24	?			?		
25	318	37,6	5	748	50,8	5
26	?			?		
27	367	16,4	3	1048	176,3	4
28	369	25,1	6	1140	1094	6
29	412	39,5	12	1333	178,8	10
30	428	27,7	13	1592	1462	13
31	460	21,6	10	1781	1798	10
32	494	25,5	16	1815	1798	16
33	503	19,5	24	1985	2178	25
34	530	21,4	35	2371	2178	35
35	564	13,7	76	2537	2665	78
36	597	10,5	116	2793	2793	117
37	622	8,3	229	2887	2973	240
38	635	5,8	456	3059	3190	467
39	645	3,4	1038	3190	3245	1076
40	653	2,9	1873	3301	3406	1923
41	665	2,4	2195	3406	3435	2258
42	677	3,4	1253	3464	3435	1286

La sélection des grossesses qui ont constitué le matériel statistique a exclu les jumeaux, les morts-nés, les cas incertains, et n'a retenu que les avortements thérapeutiques, les accouchements prématurés, les césariennes, les accouchements à terme chez des femmes exemptes de toute pathologie gravidique. Nous reproduisons cette statistique dans son intégralité, en effectuant les moyennes par quinzaine pour permettre la confrontation avec nos propres données (tableau XVI).

Les tracés des stéroïdes présentent des allures, des accidents caractéristiques sur lesquels nous avons longuement insisté. Dans les corrélations qui vont suivre nous procéderons toujours en trois étapes :

- présentation des données en coordonnées ordinaires ;
- passage à des tracés semi-logarithmiques après le choix d'une origine dans la comparaison des accroissements ;
- corrélations en tracés logarithmiques complets entre une évolution hormonale et une évolution pondérale d'organe.

La transposition des données en coordonnées logarithmiques « sensibilise » en effet l'aspect des régions de transition, mettant parfois en évidence des ruptures, et permet de confirmer, ou d'infirmer, quelques hypothèses de travail.

A. — Etude du Prénandiol, des 3α -OH-stéroïdes et du placenta.

L'allure générale des tracés en coordonnées normales présente une analogie qui mérite d'être exploitée. On retrouve en effet pour le placenta l'aspect en S allongé qui caractérise l'évolution du prénandiol et des 3α -OH-stéroïdes (Fig. 7).

Avant de passer aux tracés semi-logarithmiques, il nous a paru nécessaire de soustraire la production ovarienne des taux présentés, puisque nous avons montré que la phase stationnaire de l'élimination du prénandiol et des 3α -OH-stéroïdes peut être attribuée à l'activité du corps jaune. Pour ce faire il fallait donc retrancher les taux d'élimination pratiquement constants jusqu'aux 11-12^{es} semaines, et faire de cette quinzaine une origine de l'activité placentaire. Il fallait évidemment retrancher également le poids présenté par le placenta à cette date pour rendre nos comparaisons cohérentes (Tableau XVI) (Fig. 8).

Les tracés en coordonnées semi-logarithmiques ne laissent plus aucun doute sur la similitude des phénomènes, au point que chaque courbe peut être considérée comme obtenue par translation à partir de l'une des deux autres. Nous n'avons pas surchargé le dessin en figurant tous les points : il suffit de savoir que tous ces points sont tangents à leur courbe, à l'exception d'un seul (8 pour les 15-16^{es} semaines des 3α -OH-stéroïdes) qui

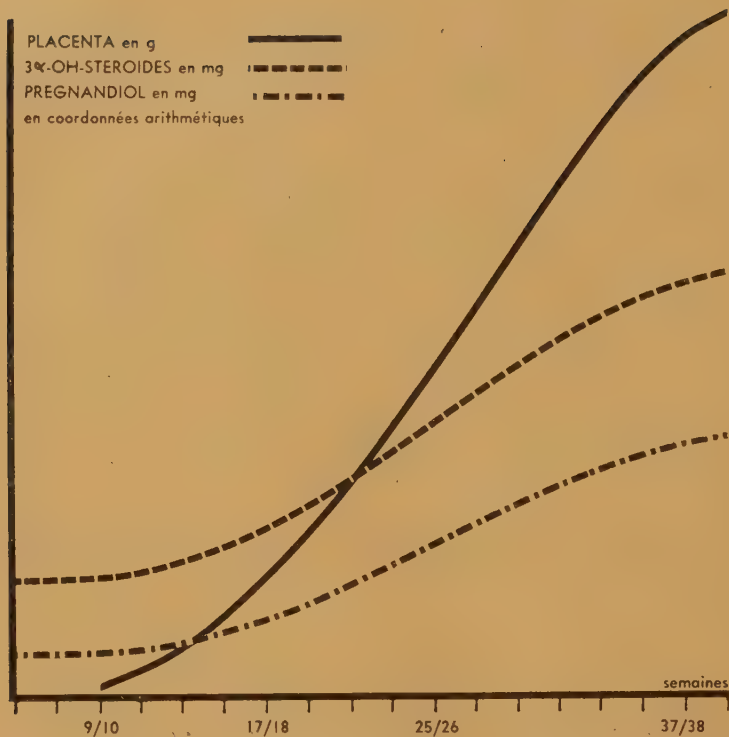


FIG. 7. — Evolution comparée du prégnandiol, des 3 α -hydroxy-stéroïdes neutres et du placenta, en coordonnées arithmétiques.

TABLEAU XVII

Semaines	Prégnandiol	3 α -OH-stéroïdes	Placenta
13/14	1,5	2	14,5
15/16	3,5	8	42,5
17/18	7	10	75
19/20	10,5	15	115
21/22	14,5	21	163,5
23/24	20	26	(219)
25/26	23,5	32	(275)
27/28	28	41	332
29/30	32	49	384
31/32	36,5	53	441
33/34	40	59	480,5
35/36	45	63	544,5
37/38	48	69	592,5
Taux retranchés	12,5 mg	31 mg	36 g.

Les deux poids placés entre () qui ne figurent pas dans la statistique ont été obtenus par interpolation.

a été représenté parce qu'aberrant, et pour légitimer son exclusion des calculs ultérieurs.

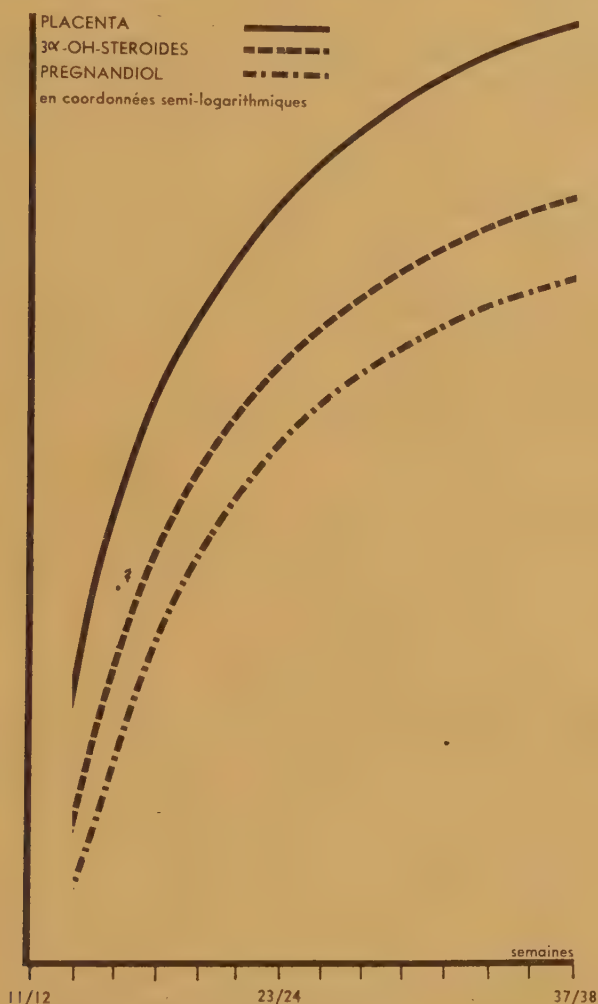


FIG. 8. — Evolution comparée du prégnandiol, des 3α-hydroxy-stéroïdes neutres et du placenta, en coordonnées semi-logarithmiques.

Ainsi confirmé dans l'existence d'une analogie entre les trois phénomènes étudiés, il est alors possible de procéder à un calcul de corrélation avec quelques chances de succès. Ce calcul va consister en la détermination de droites de régression en coordonnées logarithmiques complètes. L'expression de ces droites sera de la forme :

$$Y = aX + B$$

La logique commande que ce soit le poids du placenta qui joue le rôle de variable indépendante, et le taux des stéroïdes celui de variable dépendante. Cependant, le taux des stéroïdes étant le seul facteur connu au cours de la gestation, il est logique de prévoir également une équation dans laquelle les taux d'élimination prennent la place des X à partir desquels il doit être possible de déduire alors un poids correspondant de placenta.

Le procédé de calcul utilisé fut le suivant :

- transposition des données en logarithmes : X & Y ;
- calcul de la somme des X, de la somme des Y, élévation au carré de ces sommes : ΣX & ΣY , $(\Sigma X)^2$ & $(\Sigma Y)^2$;
- calcul de la moyenne des X, de la moyenne des Y : MY et MX ;
- calcul de la somme des carrés des X, de la somme des carrés des Y : ΣX^2 & ΣY^2 ;
- calcul des écarts-types :

$$\sigma[X] = \sqrt{\frac{\Sigma X^2}{n} - \frac{(\Sigma X)^2}{n^2}}$$

$$\sigma[Y] = \text{idem}$$

n = nombre de points ajustés.

- calcul du produit des X par les Y et somme de ces produits : $\Sigma X.Y$;
- calcul du produit de la somme des X par la somme des Y : $\Sigma X.\Sigma Y$;
- calcul du coefficient de corrélation :

$$r = \frac{\frac{\Sigma X.Y}{n} - \frac{(\Sigma X)(\Sigma Y)}{n^2}}{\sigma[X].\sigma[Y]}$$

- équation de régression :

$$Y = r \frac{\sigma[X]}{\sigma[Y]} X + MY - r \frac{\sigma[Y]}{\sigma[X]} MX, \text{ ou encore}$$

$$Y = aX + B, \text{ ou encore}$$

$$\log.y = a.\log.x + \log.b$$

allométrique [55-111-146].

$$y = b.x^a$$

b, y et x : valeurs ordinaires ; enfin l'expression de la *fonction*

— calcul de la sélasticité :

$$\sigma[\text{lié}] = \sigma[Y] \sqrt{1 - r^2}$$

Il faut préciser quelque peu la signification de ces calculs et les appréciations auxquelles ils conduisent :

— le coefficient de corrélation (r) nous renseigne sur le degré de similitude en grandeur et en sens des variations entre les valeurs correspondantes de deux phénomènes. Les valeurs qu'il peut prendre dans le cas d'une corrélation parfaite sont ± 1 ;

— la pente (a) permet de calculer la vitesse de croissance relative dont l'expression est donnée par la dérivée de la fonction allométrique. Deux cas peuvent alors se présenter :

$$\underline{y = b \cdot x^a} \quad \text{— si } a = 1, \text{ on aura } y = b \cdot x, \text{ dont la dérivée est } y' = b.$$

On voit que dans un tel cas la vitesse de croissance relative est une constante :

$$\text{— si } a = 1, \text{ on aura } y = b \cdot x^a \text{ dont la dérivée est } y' = b \cdot a \cdot x^{a-1}.$$

Ici la vitesse de croissance relative varie constamment avec x , ce qui traduit une variation en chaque point du rapport d'accroissement ;

— l'écart-type lié ($\sigma[\text{lié}]$) permet de donner les droites de sécurité qui seront d'autant plus proches de la droite de régression que les points expérimentaux ne s'en écartent pas trop. D'après le mode de calcul, il est facile de voir que pour $r = \pm 1$, l'écart-type lié sera 0 et que les droites de sécurité seront confondues avec la droite de régression. Si $r = 0$, l'écart-type lié sera égal à $\sigma(Y)$. Il convient dès lors de ne jamais perdre de vue la notion suivante : *il n'est pas possible de considérer séparément le coefficient de corrélation et l'écart-type lié*. Bien plus, si l'on veut qu'une corrélation de croissance témoigne d'une corrélation fonctionnelle, il faut que la marge de sécurité soit très étroite pour être assuré d'une interdépendance rigoureuse. Cette exigence conduit à rejeter certains coefficients de corrélation en apparence satisfaisants parce qu'élevés, mais qui entraînent néanmoins une marge inacceptable. Un exemple va rapi-

dement justifier cette assertion. Choisissons un $\sigma(Y) = 3$ et deux valeurs de $r = 0,99$ et $r = 0,95$. Il s'agit de calculer les points extrêmes à partir de ces données :

$$\begin{aligned} \text{pour } r = 0,99 \quad \sqrt{1-r^2} &= 0,141 \\ \sigma[\text{lié}] &= 0,3 \times 0,141 = 0,0423 \end{aligned}$$

Le double de cette valeur donne le point inférieur et le point supérieur extrêmes, de sorte que :

$$\begin{aligned} \text{points extrêmes} &: \pm 0,0846 \\ \text{pour } r = 0,95 \quad \sqrt{1-r^2} &= 0,313 \\ \sigma[\text{lié}] &= 0,3 \times 0,313 = 0,0939 \\ \text{points extrêmes} &: \pm 0,1878 \end{aligned}$$

On aura donc pour un point donné de la droite de régression :

$$\begin{aligned} Y &\pm 0,0846 \text{ dans le premier cas} \\ Y &\pm 0,1878 \text{ dans le second cas,} \end{aligned}$$

l'écart entre les deux points extrêmes constituant la marge de sécurité. Ceci revient à dire, puisque addition et soustraction sur des logarithmes équivalent à multiplication et division sur des valeurs arithmétiques, que :

$$\begin{aligned} \text{pour } r = 0,99 \quad y &(\text{valeur arithmétique}) \text{ multipliée ou divisée par } 1,21 \\ \text{pour } r = 0,95 \quad y &(\text{valeur arithmétique}) \text{ multipliée ou divisée par } 1,54 \end{aligned}$$

On ne peut donc retenir $r = 0,95$ malgré la corrélation élevée qu'il indique en raison de la marge de sécurité trop lâche consécutive.

On posera donc comme conditions pour admettre une corrélation au rang de corrélation fonctionnelle :

- coefficient de corrélation élevé : $|0,99| < r < |1|$;
- vitesse de croissance relative très voisine de la forme $y' = b$.

Il est donc permis maintenant d'examiner la nature de la corrélation entre prégnañdiol et placenta, puis entre 3 α -OH-stéroïdes et placenta.

1° PRÉGNANDIOL ET PLACENTA :

$$\begin{aligned} \sigma[\text{Pr.}] &= 0,44342 \quad \sigma[\text{Pl.}] = 0,46550 \\ r &= 0,9991 \end{aligned}$$

Equations de régression :

a) Prénandiol en fonction du placenta (Fig. 9) :

$Y = 0,9516 X - 0,9502$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 0,9516 \log.x + \log.0,1122 \pm (0,0188 \times 2)$, soit la relation allométrique :

$$y = 0,1122.x^{0,9516}$$

Points extrêmes : $y \sqrt{\quad}$ ou multiplié par 1,09.

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 0,1067.x - 0,0484$$

b) Placenta en fonction du prénandiol :

$Y = 1,0497 X + 1,0001$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 1,05 + \log.10 \pm (0,01975 \times 2)$, soit la relation allométrique :

$$y = 10.x^{1,05}$$

Points extrêmes : $y /$ ou multiplié par 1,095.

2° 3α -OH-STÉROÏDES DU PLACENTA :

$$\sigma[3\alpha\text{-OH}] = 0,42317 \quad \sigma[\text{Pl.}] = 0,44301 \text{ (1 point a été exclu)}$$

$$r = 0,9994$$

Equations de régression :

c) 3α -OH-stéroïdes en fonction du placenta (Fig. 9) :

$Y = 0,9546 X - 0,8001$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 0,9546 \log.x + 0,1584 \pm (0,0146 \times 2)$, soit la relation allométrique :

$$y = 0,1584.x^{0,9546}$$

Points extrêmes 2 : $y /$ ou multiplié par 1,07.

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 0,1512.x - 0,0454$$

d) Placenta en fonction des 3α -OH-stéroïdes :

$Y = 1,0462 X + 0,8402$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 1,0462 \log.x + \log.6,922 \pm (0,0153 \times 2)$, soit la relation allométrique :

$$y = 6,922.x^{1,0462}$$

Points extrêmes : $y \sqrt{\quad}$ ou multiplié par 1,073.

Ces résultats appellent les conclusions suivantes :

— la corrélation est parfaite entre les stéroïdes et le placenta ;

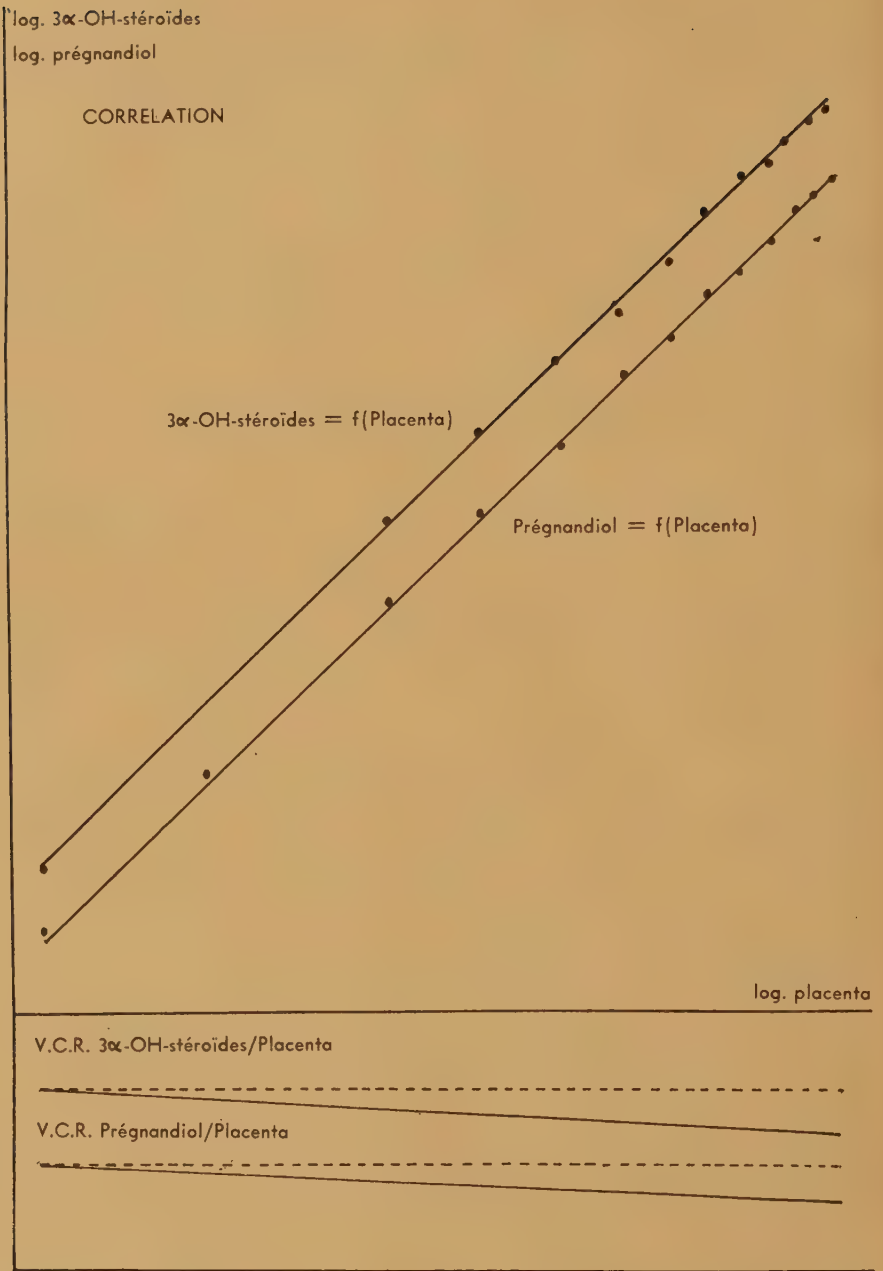


FIG. 9. — Corrélation entre le prégnandiol et le placenta, les 3 α -hydroxy-neutres et le placenta, en coordonnées logarithmiques complètes.

— l'étroitesse de la marge de sécurité et la quasi constance de la vitesse de croissance relative permettent de qualifier cette corrélation de fonctionnelle. Le placenta traduit fidèlement sa croissance, son activité métabolique par l'élimination hormonale, ce qui prouve également la qualité du témoignage de l'élimination urinaire ;

— dans le cas d'une vitesse de croissance relative parfaitement constante on obtiendrait une parallèle à l'axe des abscisses. Le léger écart constaté ici peut s'interpréter comme une légère diminution de la productivité du placenta à mesure qu'il avance en âge ;

— ces constatations peuvent désormais servir de critères dans les études qui vont suivre, et au cours desquelles nous pourrions nous livrer à une appréciation des phénomènes en fonction de la qualité des paramètres que nous obtiendrions, connaissant celle atteinte dans cette première partie.

Nous donnons pour compléter ces résultats, un tableau qui résume les poids du placenta restitués à partir des équations en rendant à toutes les valeurs les 36 g. retranchés pour l'ajustement pour permettre la comparaison avec les valeurs de départ (Tableau XVIII).

TABLEAU XVIII

Poids du placenta : Calculés d'après		Données
le prégnandiol	les 3 α -OH-stéroïdes	
13/14 = 51,5	50	50,5
17/18 = 113	113	111
19/20 = 154	154	151
21/22 = 202	203	199,5
23/24 = 268	245	(255)
25/26 = 311	296	(311)
27/28 = 367	373	368
29/30 = 416	442	420
31/31 = 476	477	477
33/34 = 527	529	516,5
35/36 = 580	564	580,5
37/38 = 618	617	628,5

Pour les 15/16^{es} semaines, le calcul donne 73 contre 78,5 à partir du prégnandiol. La valeur aberrante des 3 α -OH-stéroïdes à cette date a été exclue des calculs.

Après avoir établi les corrélations qui jumellent de façon démonstrative les éliminations hormonales à l'évolution pondérale du placenta, il nous est apparu qu'il devait être possible de résumer chacune des évolutions considérées en une expression mathématique qui restitue bien l'aspect et les valeurs des tracés en *coordonnées ordinaires*.

Si nous reprenons en effet les valeurs des éliminations et celles du poids du placenta aux divers âges de la grossesse en maintenant la mise à 0 pratiquée pour l'étude des corrélations, nous pouvons dresser un tableau comparatif qui mettent en évidence l'allure symétrique des trois évolutions par rapport à un point milieu situé entre les couples des semaines 25-26 et 27-28 (Tableau XIX).

TABLEAU XIX

Semaines	Prégnandiol	3 α -OH-stéroïdes	Placenta
11/12	0 (51,5 — 51,5 = 0)	0 (=0)	0 (= 0)
13/14	1,5 (51,5 — 50,1 = 1)	2 (=4)	14,5 (= 22)
15/16	3,5 (51,5 — 48,0 = 3,5)	8 (=7)	42,5 (= 42,5)
17/18	7 (51,5 — 45,0 = 6,5)	10 (=10)	75 (= 90,5)
19/20	10,5 (51,5 — 40,0 = 11,5)	15 (=14)	115 (= 154,5)
21/22	14,5 (51,5 — 36,5 = 15,0)	21 (=20)	163,5 (= 194)
23/24	20 (51,5 — 32,0 = 19,5)	26 (=24)	219 (= 251)
25/26	23,5 (51,5 — 28,0 = 23,5)	32 (=32)	275 (= 303)
27/28	28	41	332
29/30	32	49	384
30/31	36,5	53	441
33/34	40	59	480,5
35/36	45	63	544,5
37/38	48	66	592,5
39/40	50,5	69	613
(41/42)	51,5	73	635

Il restait à chercher une fonction mathématique dont la résolution soit aussi conforme aux données que possible tout en s'apparentant aux fonctions de croissance connues.

Après plusieurs essais, nous avons retenu la fonction hyperbolique d'expression :

$$y = a \cdot \text{th.} p \cdot x,$$

dans laquelle a représente l'amplitude, th. la tangente hyperbolique, p la pulsation, x le temps.

Sous une autre forme, cette fonction révèle son analogie avec la logistique dont les applications dans les phénomènes de croissance sont connues :

$$y = a.tb.p.x = a \left[\frac{1}{e^{2p.x} + 1} \right] \quad \text{et} \quad y = \frac{k}{e^{b-ax} + 1} \quad \text{logistique}$$

S'il n'a pas été possible d'appliquer ici la fonction logistique, c'est en raison des valeurs trop amorties qu'elle donne aux approches des extrémités.

La fonction hyperbolique présente un point d'inflexion ou centre de symétrie de part et d'autre duquel se distribuent les valeurs symétriques. Il nous faut alors déterminer les paramètres a et p , la variable étant x (le temps). Le temps à partir du point d'inflexion, compté comme origine, sera fixé par les points suivants : 0. — 0,5 — 1,5 — 2,5 — 3,5 — 4,5 — 5,5 — 6,5 — 7,5.

On doit donc avoir :

$$\begin{aligned} \frac{51,5}{2} &= a.th.p. 7,5 \text{ pour le prégnandiol} \\ \frac{73}{2} &= a.th.p. 7,5 \text{ pour les } 3\alpha\text{-OH-stéroïdes} \\ \frac{635}{2} &= a.th.p. 7,5 \text{ pour le placenta} \end{aligned}$$

La dérivée de la fonction hyperbolique est $y' = a.p. (1 - th.^2p.x)$. Pour $x = 0$, il vient :
 $y'_0 = a.p. =$ valeur de la tangente au point d'inflexion.

On a alors deux systèmes:

$$\begin{aligned} y'_0 &= a.p. \\ y_{7,5} &= a.th.p. 7,5 \end{aligned}$$

On élimine « a » entre les deux équations et l'on résout graphiquement:

$$\begin{aligned} \frac{25,75}{5} &= th.p. 7,5 \text{ pour le prégnandiol} \\ \frac{36,5}{7} &= th.p. 7,5 \text{ pour les } 3\alpha\text{-OH-stéroïdes} \\ \frac{317,5}{61} &= th.p. 7,5 \text{ pour le placenta} \end{aligned}$$

ce qui donne une pulsation (p .) identique pour les trois phénomènes :

$$p. = 0,16$$

Il est alors facile de déterminer l'amplitude :

$$a = \frac{y'_0}{p.} \text{ ce qui conduit à}$$

31 pour le prégnangnandiol
43,8 pour les 3 α -OH-stéroïdes
381 pour le placenta

Un tableau récapitulatif groupe toutes les étapes ultérieures du calcul qui conduisent à une restitution des valeurs de départ avec une fidélité que la comparaison permet d'apprécier (Tableau XX).

Pour donner les équations sous leur forme définitive, il faut ramener les courbes au point O en effectuant un changement d'axes selon :

$$Y = y + y_0$$

$$X = x + x_0$$

Il vient pour le prégnandiol :

$$Y - 25,75 = 31 - \frac{62}{e^{0,32(x-7,5)} + 1}$$

TABLEAU XX

x	0,5	1,5	2,5	3,5	4,5	5,5	6,5	7,5
0,16x	0,08	0,24	0,40	0,56	0,72	0,88	1,04	1,2
th. 0,16x	0,08	0,235	0,380	0,510	0,615	0,705	0,780	0,834
Prégnandiol	28,25	33	37,5	41,50	44,75	47,6	50	51,5
	23,25	18,50	14	10	6,75	3,90	1,5	0
3 α -OH-stéroïdes	40	46,8	53	58,8	63,5	67,4	70,7	73
	33	26,2	20	14,2	9,5	5,6	2,3	0
Placenta	348	406,5	460,5	510,5	554,5	585,5	614,5	635
	287	228,5	174,5	124,5	83,5	49,5	20,5	0

Finalement :

$$Y = 56,75 - \frac{62}{0,091.e^{0,32x} + 1} \quad \text{Prégnandiol}$$

$$Y = 80,3 - \frac{87,6}{0,091.e^{0,32x} + 1} \quad 3\alpha\text{-OH-stéroïdes}$$

$$Y = 698,5 - \frac{762}{0,091.e^{0,32x} + 1} \quad \text{Placenta}$$

Que peut-on conclure de ces nouvelles données ? La pulsation étant la même, les trois phénomènes se révèlent donc liés

par le même rythme, à l'amplitude près. Nous retrouvons donc, sous une autre forme, les analogies qu'affirmaient les corrélations antérieures.

B. — Etude des phénolstéroïdes.

Nous tâcherons, dans un premier temps, de voir si nos données nous permettent de retrouver la correspondance avec le placenta telle que l'affirmait BROWN. Pour ce faire, il faut d'abord « normaliser » notre normogramme par rapport au sien. Nous avons vu, en effet, que la méthode utilisée au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture conduit à des résultats exprimés en équivalents d'œstrone. Nous devons donc effectuer les corrections nécessaires, compte tenu de l'évolution différente des trois œstrogènes au cours de la gestation (voir Première Partie) et des rapports des pouvoirs chromogènes de Kober (voir Deuxième Partie). Nous avons calculé les pourcentages d'œstriol, d'œstrone et de 17β -œstradiol d'après les courbes de Brown (Tableau XXI).

TABLEAU XXI

<i>Semaines</i>	<i>Pourcentage d'œstriol</i>	<i>Pourcentage d'œstrone</i>	<i>Pourcentage de 17β-œstradiol</i>
10	65	26,25	8,75
15	80	15	5
20	88	9	3
25	91	6,75	2,25
30	92	6	2
35	93	5,25	1,75
40	94	4,5	1,5

En construisant les courbes sur ces pourcentages repères, il est possible de définir à chaque instant les pourcentages des trois œstrogènes. Ceci conduit aux valeurs corrigées des phénolstéroïdes (Tableau XXII).

Un premier schéma en coordonnées ordinaires (Fig. 10) groupant les phénolstéroïdes, le placenta et le fœtus nous apporte dès l'abord une première notion : ces trois évolutions ne présentent pas de parallélisme continu pendant toute la gestation.

Il semble au contraire que les phénolstéroïdes présentent un certain parallélisme avec le placenta pendant une partie du second trimestre, avec le fœtus pendant une partie du troisième. Il apparaît donc que le placenta et les phénolstéroïdes ne sont pas superposables, contrairement à la proposition de BROWN. En fait, deux arguments viennent nier une telle suggestion. Si le placenta présentait en effet une telle corrélation, nous devrions obtenir une droite de régression en coordonnées logarithmiques

TABEAU XXII

<i>Semaines</i>	<i>Taux donnés</i>	<i>Taux corrigés</i>
9/10	300	360
11/12	420	520
13/14	700	850
15	1 500	1 800
16	2 200	2 700
17/18	3 200	3 900
19/20	4 600	5 600
21/22	6 000	7 400
23/24	7 400	9 100
25/26	8 400	10 400
27/28	9 300	11 500
29/30	9 900	12 300
31/32	10 800	13 400
33/34	12 300	15 200
35/36	14 700	18 200
37/38	17 100	21 200

complètes d'une part, et de l'autre un ajustement selon la fonction $y = a.th.p.x$ avec une pulsation $p. = 0,16$. Toutes les tentatives ont été infructueuses, malgré plusieurs recherches d'origine. On obtient en effet une ligne brisée au lieu d'une droite de régression, et la fonction hyperbolique est impossible à situer.

La difficulté provient ici de ce que nous ne savons pas la valeur de la production ovarienne à son acmé, ni sa durée. On peut évidemment faire quelques suppositions sur l'importance de cette production : le fait qu'une ovariectomie survenant après le premier trimestre n'entraîne pas une interruption de la grossesse indique que les taux fournis alors sont faibles ou négligeables devant l'apport placentaire. Les expériences de Gemzell et de Diczfalusy que nous avons rapportées per-

mettent de penser que la production ovarienne maxima est comprise entre des taux de 500 et 1.000 μg , compte tenu de l'aspect polykystique des ovaires étudiés. Nous préférons, pour plus de rigueur, ne postuler aucune valeur hypothétique et

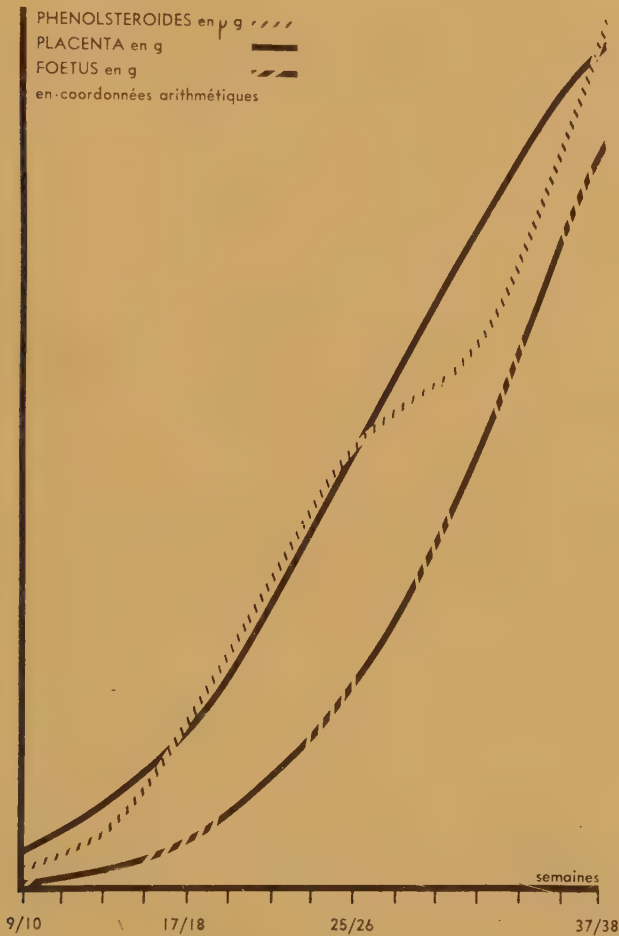


FIG. 10. — Evolution comparée des phénolstéroïdes, du placenta et du fœtus, en coordonnées arithmétiques.

pratiquer un retranchement sur les trois évolutions aux 13-14^{es} semaines. Ainsi, nous ne négligerons pas les indications expérimentales, puisque le taux de phénolstéroïdes présenté à cette date est de 850 μg , tout en procédant comme dans les premières corrélations.

Les diagrammes seront donc construits sur les valeurs suivantes (Tableau XXIII) :

TABLEAU XXIII

Semaines	Phénolstéroïdes	Placenta	Fœtus
15/16	1 400	28	37
17/18	3 050	60,5	108
19/20	4 750	100,5	252
21/22	6 550	149	373
23/24	8 250	(204,5)	(528)
25/26	9 550	(260,5)	(768)
27/28	10 650	317,5	1 062
29/30	11 450	369,5	1 430
31/32	12 500	426,5	1 766
33/34	14 350	466	2 146
35/36	17 350	530	2 633
37/38	20 350	578	2 941
Taux retranchés ..	850 µg.	50,5 g.	37 g.

Les valeurs entre () ont été interpolées.

Les tracés en coordonnées semi-logarithmiques objectivent les mêmes rapprochements, mais il faut reconnaître que l'évidence des analogies est loin d'être aussi frappante que dans les cas du prégnandiol, des 3 α -OH-stéroïdes et du placenta (Fig. 11).

C'est le calcul de corrélation qui va permettre quelques interprétations. Il sera cependant nécessaire d'envisager trois tranches, déjà individualisés sur le tableau des valeurs, en raison des ruptures manifestées par le tracé en coordonnées logarithmiques complètes dont l'allure générale est celle d'une ligne brisée composée de trois segments :

- *premier segment* : des 15-16^{es} semaines aux 23-24^{es} ;
- *second segment* : des 25-26^{es} semaines aux 29-30^{es} ;
- *troisième segment* : des 31-32^{es} semaines aux 37-38^{es}.

Nous verrons donc ce que donne le calcul de corrélation dans chacune des tranches ainsi définies, tant pour le placenta et les phénolstéroïdes, que pour le fœtus et les phénolstéroïdes. C'est en possession de tous les résultats que nous tenterons quelques interprétations.

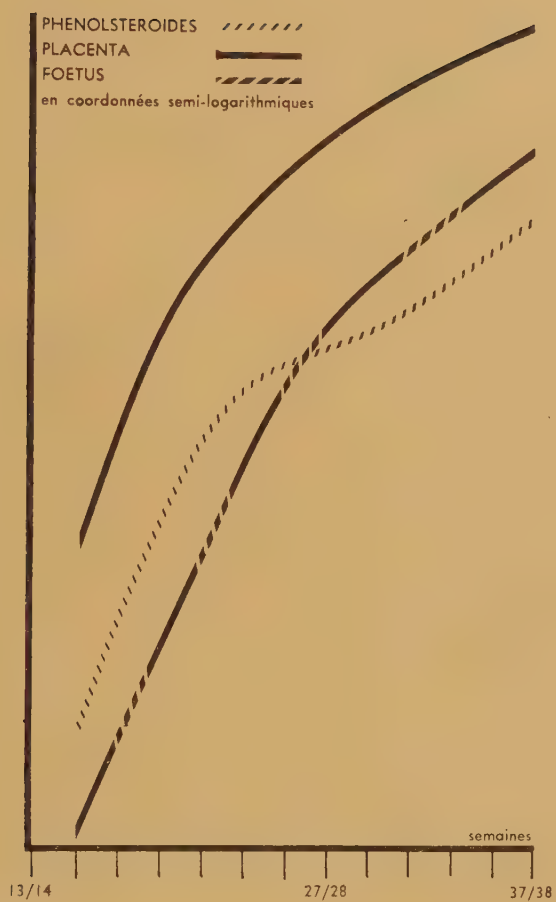


FIG. 11. — Evolution comparée des phénolstéroïdes, du placenta et du fœtus, en coordonnées semi-logarithmiques.

PREMIÈRE PÉRIODE : 15-16^{es} semaines - 23-24^{es}.

a) Phénolstéroïdes en fonction du placenta (Fig. 12) :

$$\sigma[\text{Phé.}] = 0,27270 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Pl.}] = 0,30197$$

$$r = 0,9976$$

Equation de régression :

$Y = 0,9008 X + 1,8564$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 0,9008 \log.x + \log.71,85 \pm (0,0188 \times 2)$, soit la relation allométrique:

$$y = 71,85 x^{0,9008}$$

Points extrêmes : y / ou multiplié par 1,09.

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 64,72.x^{-0,0992}$$

b) Fœtus en fonction des phénolstéroïdes (Fig. 12) :

$$\sigma[\text{Fœ.}] = 0,4150 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Phé}] = 0,2727$$

$$r = 0,9981$$

Equation de régression :

$Y = 1,5189 X - 3,2206$ soit avec les droites de sécurité

$\log.y = 1,5189 \log.x + \log.0,0006 \pm (0,0256 \times 2)$, soit la relation allométrique:

$$y = 0,0006.x^{1,5189}$$

Points extrêmes : y / ou multiplié par 1,13.

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 0,0009.x^{0,5189}$$

DEUXIÈME PÉRIODE : 25-26^{es} semaines - 29-30^{es}.

c) Phénolstéroïdes en fonction du placenta (Fig. 13) :

$$\sigma[\text{Phé}] = 0,03225 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Pl.}] = 0,06205$$

$$r = 0,9998$$

Equation de régression :

$Y = 0,5195 X + 2,7259$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 0,5195 \log.x + \log.532 \pm (0,0006 \times 2)$, soit la relation allométrique:

$$y = 532.x^{0,5195}$$

Points extrêmes: confondus avec y .

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 276,37.x^{-0,4805}$$

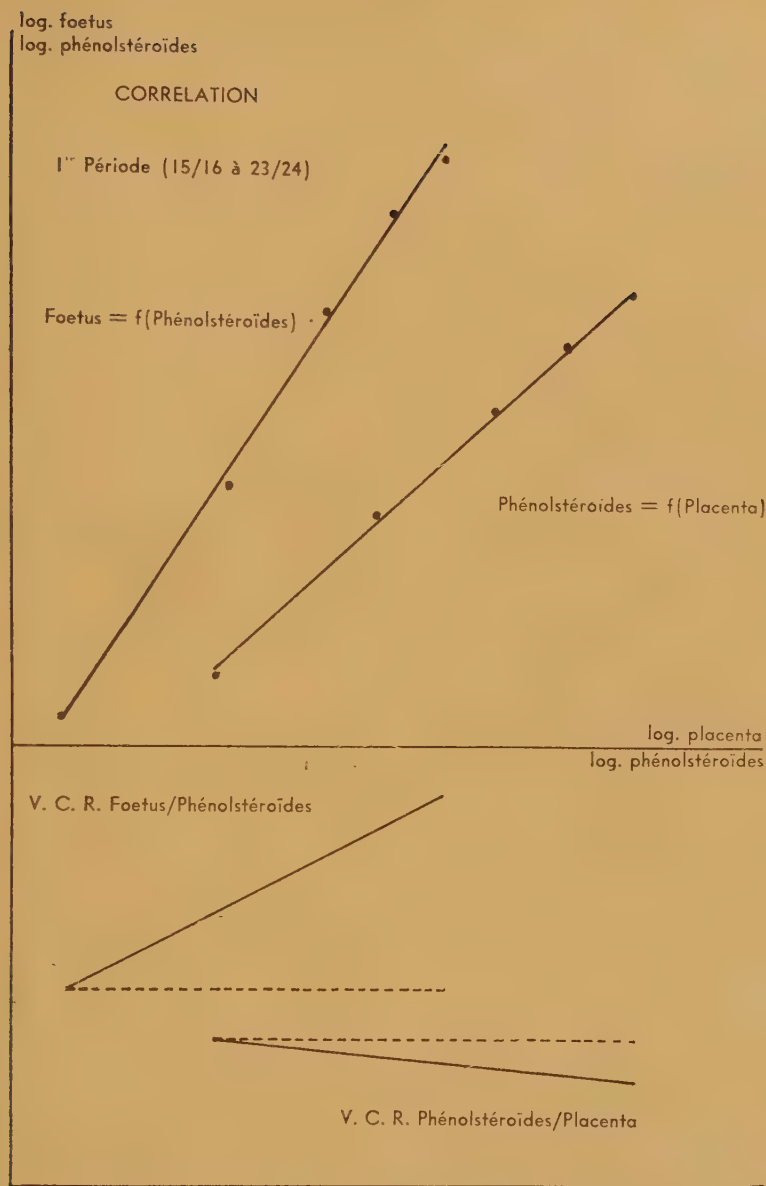


FIG. 12. — Corrélation entre les phénolstéroïdes et le placenta, le foetus et les phénolstéroïdes, en coordonnées logarithmiques complètes, entre les 15-16^e et les 23-24^e semaines de la gestation.

d) Fœtus en fonction des phénolstéroïdes (Fig. 13) :

$$\sigma[\text{Fœ.}] = 0,11023 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Phé.}] = 0,03225$$

$$r = 0,9998$$

Equation de régression :

$Y = 3,4172 X - 10,7217$ soit, avec les droites de sécurité

$\log.y = 3,4172 \log.x. + \log.(1,898.10^{-11}) \pm (0,022 \times 2)$, soit la relation allométrique:

$$y = (1,898.10^{-11}) x^{3,4172}$$

Points extrêmes: $y \sqrt{\quad}$ ou multiplié par 1,01.

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = (6,48.10^{-11}) x^{2,4172}$$

TROISIÈME PÉRIODE : 31-32^{es} semaines - 37-38^{es}.

e) Phénolstéroïdes en fonction du placenta (Fig. 13) :

$$\sigma[\text{Phé.}] = 0,07975 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Pl.}] = 0,05059$$

$$r = 0,9998$$

Equation de régression :

$Y = 1,5760 X - 0,0408$, soit encore

$\log.y = 1,5760 \log.x. + \log.0,9105$, soit la relation allométrique :

$$y = 0,9105.x^{1,576}$$

Points extrêmes confondus avec y .

La vitesse de croissance relative est donnée par :

$$y' = 1,435.x^{0,576}$$

f) Fœtus en fonction des phénolstéroïdes (Fig. 13) :

$$\sigma[\text{Fœ.}] = 0,08486 \quad \text{et} \quad \sigma[\text{Phé.}] = 0,07975$$

$$r = 0,9911$$

Equation de régression :

$Y = 1,0545 X - 1,0629$ soit, avec les droites de sécurité .

$\log.y = 1,0545 \log.x. + \log.0,0865 \pm (0,0106 \times 2)$, soit la relation allométrique:

$$y = 0,0865 x^{1,0545}$$

Points extrêmes: $y \sqrt{\quad}$ ou multiplié par 1,05.

La vitesse de croissance relative est donnée par:

$$y' = 0,0912.x^{0,0545}$$

Remarque : Il peut arriver, et c'est le cas pour les équations qui lient fœtus et phénolstéroïdes, que le terme B (ou b, la valeur arithmétique correspondante) n'ait pas de signification autre que mathématique. En effet l'expression : $Y = aX + B$ donne pour $X = 0$, c'est-

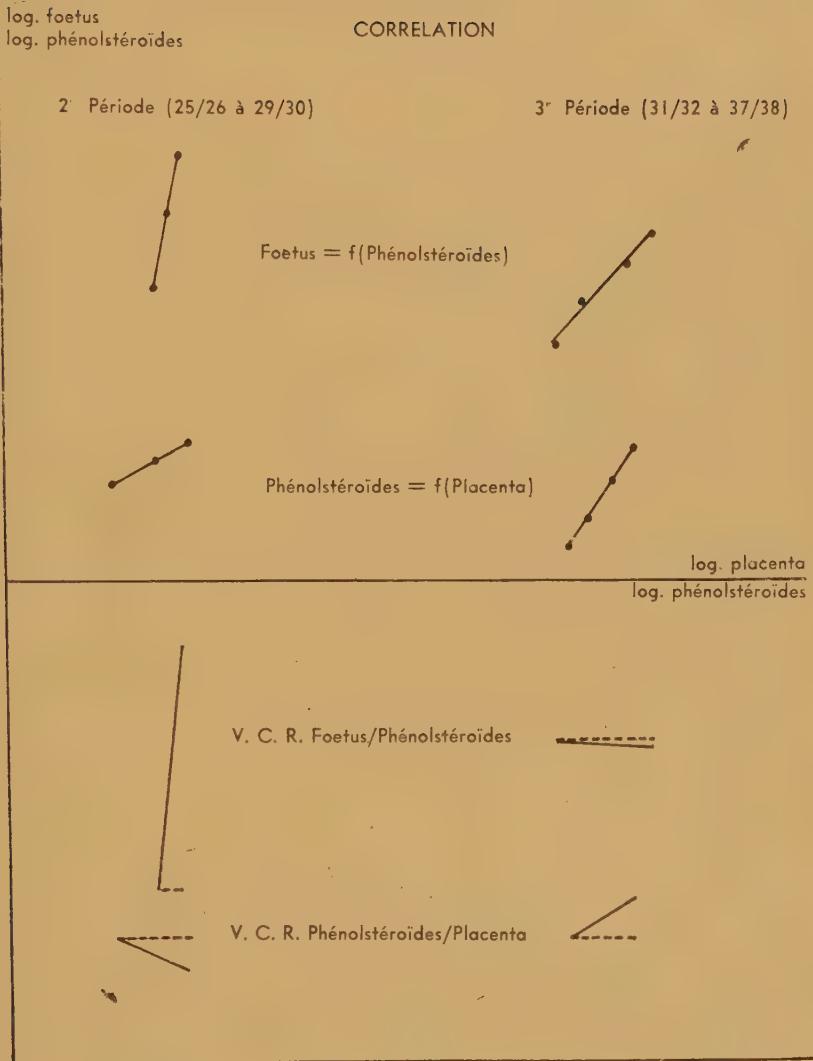


FIG. 13. — Corrélation entre les phénolstéroïdes et le placenta, le foetus et les phénolstéroïdes, en coordonnées logarithmiques complètes, entre les 25-26^e et 29-30^e semaines et entre les 31-32^e et 37-38^e semaines.

à-dire, en valeur ordinaire, pour $x = 1 \mu\text{g.}$ de phénolstéroïdes, le poids correspondant de fœtus. On conçoit que l'incidence d'un tel taux hormonal soit sans signification physiologique.

*
**

L'intérêt d'un tracé semi-logarithmique est de révéler un parallélisme entre deux phénomènes lorsqu'il est suggéré par une simple similitude d'allure des courbes en coordonnées ordinaires. Un tel parallélisme ne signifie pas autre chose que l'existence d'un rapport constant entre les deux phénomènes, rapport dont la valeur est donnée par la différence constante des deux ordonnées. Ceci se traduira au cours d'un calcul de corrélation par une vitesse de croissance relative constante : la pente de l'équation de régression sera donc 1. On aura donc mis en évidence que les deux phénomènes ont des rapports d'accroissement égaux dans des temps égaux (le temps qui ne figure pas dans une telle corrélation s'y trouve néanmoins implicitement contenu puisque les évolutions mêmes en dépendent). Dans le cas où la pente de l'équation de régression est différente de 1, le problème est plus délicat puisque la vitesse de croissance relative varie en chaque point. Elle se traduira graphiquement par une droite de pente positive ou par une droite de pente négative plus ou moins écartée de la parallèle à l'axe des abscisses, selon que le phénomène comparé croît plus ou moins vite que le phénomène auquel on le compare.

On pourrait s'étonner, au premier abord, de ne pas retrouver un régime de production des phénolstéroïdes par le placenta qui soit la réplique de celui observé pour le prégnandiol et les 3α -OH-stéroïdes. On peut beaucoup plus légitimement s'étonner des faits suivants. Lorsqu'on observe une rupture après transposition des données en coordonnées logarithmiques complètes, le changement de régime de croissance observé s'interprète le plus souvent de façon assez simple. Si le régime est d'abord très rapide, puis se ralentit, il est facile de saisir que sans ce phénomène modérateur on aboutirait à des impossibilités, voire à des absurdités : c'est ainsi que chez l'embryon le labyrinthe membraneux finirait par occuper rapidement un volume supérieur à la tête [116]. Si le régime est d'abord lent, puis s'accélère, on assiste au phénomène inverse, sans quoi on aboutirait à des retards de croissance, à des agénésies.

Si l'on examine les diverses pentes présentées par le placenta, on relève :

— 0,9008

— 0,5195

— 1,5760

ce qui traduit que la croissance des phénolstéroïdes et celle du placenta voisine d'abord le parallélisme, puis que les phénolstéroïdes croissent moins vite, plus vite enfin. On est en droit de se demander la raison de ces variations qui, en quelque sorte, se contredisent. On pourrait faire appel aux arguments cités, mais quel que soit le secours qu'on en attende, le relèvement caractéristique des phénolstéroïdes apparaît comme un paradoxe. Bien plus, en fin de grossesse le taux de phénolstéroïde aux 37-38^{es} semaines est de 21.200 μ g. et si l'on calcule le taux de phénolstéroïdes que donnerait la première équation de régression en admettant qu'elle régit seuls les deux évolutions, on obtient un taux calculé de 22.950 μ g. après restitution des 850 μ g. retranchés pour l'ajustement. La différence entre les deux taux n'explique pas, ne justifie pas la nécessité des deux ruptures observées. On conçoit mal en effet que le régime de croissance relative soit par deux fois modifié, et avec des écarts importants, pour parvenir au même résultat. Ce qui est plus curieux encore, c'est que le fœtus, après avoir présenté deux pentes supérieures à l'unité, en présente une troisième pratiquement égale à l'unité. Ici nous pouvons nous demander si nous ne sommes pas simplement ramenés au problème précédent. Il est hors de doute en effet que le fœtus a « besoin » des phénolstéroïdes pour assurer son développement, toutes les données cliniques en témoignent, les données expérimentales également, et ceci dès le second trimestre puisque toutes les déficiences placentaires retentissent gravement sur lui. Il traduit par des pentes différentes de l'unité cette dépendance. On peut se demander pourquoi cette pente passe subitement à I. Le problème précédent nous apprenait d'autre part que le parallélisme était signe de corrélation fonctionnelle pour la raison que, à partir d'une certaine date, seul le placenta peut être rendu responsable de la production du prégnandioliol et des 3 α -OH-stéroïdes. C'est en fonction de cette notion, c'est en fonction de la nature des paramètres des équations de régression que nous

avons parlé de corrélation fonctionnelle. Or ici nous retrouvons pour les phénolstéroïdes des données très voisines au cours de la première période. Il s'ensuit que ce que nous admettons dans tous ces cas doit pouvoir s'étendre jusqu'au fœtus qui présente, au cours de la troisième période, le même phénomène. Mais cette fois la question est de savoir dans quel sens la corrélation s'exerce. Est-ce que le fœtus dépend mieux des phénolstéroïdes qu'il n'en dépendait au cours des deux périodes précédentes, ou est-ce que les phénolstéroïdes dépendent du fœtus : en un mot, le fœtus produit-il des phénolstéroïdes sur la foi des résultats obtenus. Un premier fait est, nous l'avons vu, que la croissance du placenta, qui se traduit par des valeurs s'acheminant vers une asymptote horizontale, n'explique plus la recrudescence des phénolstéroïdes : c'est là le fait le plus certain. Mais ce même placenta continue cependant à sécréter des phénolstéroïdes. Aussi la pente présentée par le fœtus est-elle difficile à interpréter, car voisine de l'unité elle semble ne pas tenir compte de l'apport placentaire sous-jacent, comme si les taux fœtaux étaient désormais seuls en cause. La réponse la plus logique à cette difficulté d'interprétation serait de considérer que l'apport placentaire constitue un fond continu et constant à partir des 29-30^{es} semaines jusqu'à la fin de la gestation. Prenant alors pied sur ce plateau, une production fœtale entrerait en jeu, donnant l'excellente corrélation constatée.

EN RÉSUMÉ, nous ferons le départ entre ce qui semble le plus certainement acquis et ce qui demande des confirmations expérimentales.

La corrélation entre les phénolstéroïdes et le placenta tout au long de la gestation ne saurait correspondre au schéma proposé par Brown. Au travers des accidents de la courbe qui lient les deux phénomènes, on constate des similitudes, mais aussi des divergences qui conduisent à restreindre ce schéma.

L'hypothèse d'une production fœtale des œstrogènes ne peut être rigoureusement affirmée par le seul artifice mathématique appliqué à des phénomènes biologiques. Mais la question reste posée devant l'aspect même des courbes. Il serait souhaitable qu'une expérimentation critique soit entreprise, car les thèses favorables ou défavorables que nous avons citées en première

partie sont trop fragmentaires et les arguments souvent peu convaincants. Ainsi, sans que notre travail nous autorise à trancher, nous pensons qu'une telle possibilité est loin d'être à rejeter.

CONCLUSIONS

Le travail que nous présentons résulte d'une étude statistique pratiquée sur 2.267 dosages de prégnañdiol, sur 4.025 dosages des 3 α -hydroxy-stéroïdes neutres, sur 3.922 dosages des phénolstéroïdes réalisés au cours de grossesses normales au Laboratoire d'Hormonologie de l'Ecole de Puériculture. Ceci nous a permis de préciser les valeurs moyennes de ces différents stéroïdes au cours de la grossesse normale et de délimiter une aire normale qui renferme 95 % des résultats normaux. Nous avons ainsi précisé et étayé cette notion de l'existence d'un normogramme des valeurs de l'excrétion des stéroïdes au cours de la gestation.

D'autre part, en nous fondant sur la corrélation qui existe entre les taux et l'évolution, nous avons délimité une aire d'insuffisance absolue pendant le second et le troisième trimestre pour chacune de ces mêmes substances. Les résultats qui se placent dans cette région sont synonymes d'un arrêt de la grossesse avec une haute probabilité pour un dosage, avec une quasi certitude pour deux résultats. Entre ces deux surfaces se situe une zone de souffrance placentaire.

Les différents accidents que nous avons relevés sur chaque tracé normal, aspect de sigmoïde aplatie pour le prégnañdiol, les 3 α -hydroxy-stéroïdes neutres, et aspect tout différent des phénolstéroïdes pour lesquels on observe la superposition de deux sigmoïdes, confirment les résultats antérieurs de M.-F. Jayle et de ses collaborateurs.

Grâce à l'obligeance du Dr Thomson, du Medical Research Council d'Aberdeen, nous avons pu comparer les taux des 3 α -hydroxystéroïdes neutres, du prégnañdiol, les phénolstéroïdes avec les poids du placenta et du fœtus, et réaliser une étude statistique à partir de ces données numériques. Les points suivants se dégagent de cette étude :

Corrélation parfaite, on peut même dire superposition du prégnandiol, des 3 α -hydroxy-stéroïdes neutres et du placenta. On peut déduire de cette étude statistique qu'il existe un lien remarquable entre les valeurs de ces stéroïdes et la croissance du placenta.

En revanche, on ne trouve de corrélation entre les phénolstéroïdes et le placenta qu'entre les 15-16^{es} et 23-24^{es} semaines. Au-delà, les tracés sont très différents. La raison en est que pendant la période citée le placenta est l'unique producteur des stéroïdes neutres et phénoliques.

Il existe une analogie de forme indiscutable entre la croissance du fœtus et le tracé moyen des phénolstéroïdes de la grossesse normale. La corrélation devient parfaite des 31-32^{es} aux 37-38^{es} semaines. Ceci laisse supposer que le fœtus joue un rôle dans l'élaboration des phénolstéroïdes dans cette partie de la grossesse humaine.

En conclusion, si le dosage du prégnandiol, comme celui des 3 α -hydroxystéroïdes neutres, apporte un renseignement sur la croissance placentaire, celui des phénolstéroïdes, en revanche, est un témoin de la croissance du fœtus.

Vu : *Le Doyen* :

L. BINET.

Vu : *Le Président de Thèse* :

M.-F. JAYLE.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ALLEN W.M. — *J. Clin. Endoc.*, 1950, 10, 71.
- [2] ANKER R.M. — *J. Clin. Endoc.*, 1955, 15, 210.
- [3] ASCHEIM S. et ZONDEK B. — *Klin. Wschr.*, 1928, 7, 1, 8.
- [4] ASTWOOD E.B. et JONES G.E.S. — *J. Biol. Chem.*, 1941, 137, 397.
- [5] BACHMAN C. — *J. Biol. Chem.*, 1939, 131, 455.
- [6] BACHMAN C. — *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 1941, 42, 599.
- [7] BACHMAN C., LEEKLEY D. et HIRSCHMANN H. — *J. Clin. Endoc.*, 1941, 1, 206.
- [8] BÉCLÈRE C. et JAYLE M.F. — *C.R. Soc. Fr. Gyn.*, 1952, 3, 117.
- [9] BÉTHOUX R. — *Ann. Biol. Clin.*, 1961, 7-9, 503.
- [10] BISSET N.G., BROOKSBANK B.W.L. et HASTEWOOD G.A.D. — *Nature*, 1948, 162, 701.
- [11] BORTH R. — *Colloques-Fonction lutéale*, 1954, 2, 27, Masson, Paris.
- [12] BORTH R., LUNENFELD B., STAMM O. et WATTEVILLE H. (de). — *Fertil. et Stéril.*, 1957, 8, 233.
- [13] BOUGAREL R. et FERRANTI L. — *Gyn. Obst.*, 1951, 3, 2, 239.
- [14] BRADSHAW T.E.T. et JESSOP W.J.E. — *J. Endoc.*, 1953, 9, 427.
- [15] BREITNER J. — *Arch. Gynäk.*, 1954, 185, 258.
- [16] BREUER H. — *Nature*, 1960, 185, 4613-4713.
- [17] BROWN J.B. — *Biochem. J.*, 1955, 60, 185.
- [18] BROWN J.B. — *Lancet*, 1956, 270, 704.
- [19] BROWN J.B. — *J. Endoc.*, 1957, 16, 202-212.
- [20] BROWNE J.S.L. et VENNING E.H. — *Lancet*, 1936, 11, 1507.
- [21] BROWNE J.S.L., HENRY J.S. et VENNING E.H. — *J. Clin. Invest.*, 1937, 16, 678.
- [22] BUTENANDT A. — *Naturwissenschaften*, 1927, 17, 879.
- [23] CADÉRAS DE KERLEAU J. et JALATTE C.S. — *Gyn. Obst.*, 1951, 50, 3, 318.
- [24] CANDIDO R. — *Arch. Obst. Gynec.*, 1943, 7, 36.
- [25] CANTAROW A. et TRUMPER M. — *Clinical Biochemistry*, 3^e éd., 1945, 4, Saunders, Philadelphie.
- [26] CASSMER O. — *Acta Endoc.*, 1959, sup. 45.
- [27] COHEN S.L. et MARRIAN G.F. — *Biochem. J.*, 1934, 28, 1603.
- [28] DAVIS M.E. et FUGO N.W. — *Proc. Soc. Biol. Méd.*, 1947, 66, 34.
- [29] DAVIS M.E. et PLOTZ E.J. — *Acta Endoc.*, 1956, 21, 245-248.
- [30] DICZFALUSY E. — *Bull. Soc. Roy. Belge Gyn. Obst.*, 1958, 28, 459.
- [31] DICZFALUSY E., CASSMER O., ALONSO C. et MONSERRAT DE MIQUEL. — *Rec. Prog. Horm. Res.*, 1961, XVII, 147.
- [32] DICZFALUSY E. et LAURITZEN O. — *Œstrogene beim Menschen*, 1961, Springer-Verlag, Berlin.

- [33] DOBRINER K., RHOADS C.P., LIEBERMAN S., HILL B.R. et FIESER L.F. — *Science*, 1944, 99, 494.
- [34] DOBRINER K., LIEBERMAN S. et RHOADS C.P. — *J. Biol. Chem.*, 1948, 72, 241.
- [35] DOISY E.A., VELER C.D. et THAYER S.A. — *Am. J. Physiol.*, 1929, 90, 329.
- [36] DOISY E.A. et VAN BRUGGEN J.T. — *Fed. Proc.*, 1942, 1, 202.
- [37] EICHENBERGER E. et KASER O. — *Gynæcologia* (Basel), 1949, 127, 255.
- [38] FISHMAN F. et GALLACHER T.F. — *Arch. Biochem. Biol.*, 1958, 77, 2511.
- [39] FRANDSEN V.A. — *Acta Endoc.*, 1959, 31, 603.
- [40] FRANK R.T. — The female sex hormones, 1929, Thomas, Springfield.
- [41] FRANK R.T. — Proc. II^e Intern. Cong. Sex Res., 1931, 378, Oliver et Boyle, Londres.
- [42] GEMZELL C.A., DICZFALUSY E. et TILLINGER G. — *J. Clin. Endoc. Met.*, 1959, juin, 4-5-6, 1333.
- [43] GUTERMAN H.S. — *J. Clin. Endoc.*, 1944, 4, 262.
- [44] GUTERMAN H.S. — *J.A.M.A.*, 1946, 131, 378.
- [45] GUTERMAN H.S. et SCHROEDER M.S. — *J. Lab. Clin. Méd.*, 1948, 33, 495.
- [46] HAIN A.M. — *J. Endoc.*, 1942, 3, 10.
- [47] HARTMAN H. — *Münch. Med. Wschr.*, 1932, 895, 79.
- [48] HARTMAN M. et LOCHER F. — *Helv. Chim. Acta*, 1935, 18, 160.
- [49] HENDERSON J., MAC LAGAN N.F., WHEATLEY V.R. et WILKINSON H.J. — *J. Endoc.*, 1949, 6, 41.
- [50] HEUSGHEM C. — *Actual. Pharmacol.*, 1958, 11, 203.
- [51] HIRSCHMAN H. et HIRSCHMAN F. — *J. Biol. Chem.*, 1945, 157, 60.
- [52] HUBER D. — *Biochem. J.*, 1947, 41, 609.
- [53] HUFFMAN M.N., MAC CORQUODALE D.W., THAYER S.A., DOISY E.A., SMITH G.V. et SMITH O.W. — *J. Biol. Chem.*, 1940, 134, 591.
- [54] HUMM F.D., MUNSON P.L. et SLATER W.T. — *Endoc.*, 1951, 48, 225.
- [55] HUXLEY J.S. — Problems of relative growth, 1932, Methuen and Co, Londres.
- [56] ITRICH G. — *Acta Endoc.*, 1960, 35, 34.
- [57] JAILER J.W. — *J. Clin. Endoc.*, 1948, 8, 564.
- [58] JAYLE M.F., CRÉPY O. et WOLF P. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1943, 25, 308.
- [59] JAYLE M.F., LACOMME M., CRÉPY O., VANDEL S. et JUDAS O. — *Ann. Endoc.*, 1945, 6, 162.
- [60] JAYLE M.F., LACOMME M., CRÉPY O. et JUDAS O. — *Ann. Endoc.*, 1948, 9, 316.
- [61] JAYLE M.F., CRÉPY O. et JUDAS O. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1949, 20, 11-12, 1592.
- [62] JAYLE M.F., THOYER-ROZAT E. et J., VALLIN Y. — *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1949, 1, 5, 503.
- [63 a] JAYLE M.F., CRÉPY O. et MESLIN F. — *Ann. Endoc.*, 1949, 9, 145.

- [63 b] JAYLE M.F., CRÉPY O. et MESLIN F. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956, 38, 506.
- [64] JAYLE M.F., CRÉPY O. et TIPREY T. — *Ann. Endoc.*, 1949, 9, 155.
- [65] JAYLE M.F. — Exposés annuels de Biochimie médicale, 1950, 11, 147, Masson, Paris.
- [66] JAYLE M.F. — *Gyn. Obst.*, 150, 49, 336.
- [67] JAYLE M.F., CRÉPY O. et CADORET Th. — *Bull. Soc. Gyn. Obst.*, 1950, 2, 234.
- [68] JAYLE M.F. — *Bull. Soc. Fr. Gyn. Obst.*, 1951, 3, 5, 755.
- [69] JAYLE M.F. — *Presse Méd.*, 1952, 60, 18, 377.
- [70] JAYLE M.F. — *Presse Méd.*, 1952, 60, 23, 492.
- [71] JAYLE M.F. — *Traité de Pathologie chimique*, 1952, Masson, Paris.
- [72] JAYLE M.F. — *Sem. Hôp. Paris*, 1953, 29, 36, 1790.
- [73] JAYLE M.F., CRÉPY O., GUEGEN J. et VEYRIN-FORRER F. — *Gyn. Obst.*, 1953, 52, 4, 329-348.
- [74] JAYLE M.F., CRÉPY O. — *Colloques-Fonction lutéale*, 1954, 2, 22, Masson, Paris. (Voir également t. 1 et 3).
- [75] JAYLE M.F., JUDAS O. et CRÉPY O. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, XLI, 11, 1441-1454.
- [76] JAYLE M.F., SCHOLLER R., HÉRON M. et MÉTAY S. — *Clin. Chim. Acta*, 1959, 4.
- [77] JAYLE M.F., SCHOLLER R., JARRIGE P. et MÉTAY S. — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1959, XLI, 12, 1593-1603.
- [78] JAYLE M.F., ROUSSANGE G., VEYRIN-FORRER F. et MÈGE F. — *Gyn. Obst.*, 1960, 59, 1, 47-56.
- [79] JAYLE M.F. — *Analyse des stéroïdes hormonaux*. Ss presse. Masson, Paris.
- [80] JONES G.E.S., DELFS E. et STRAN H.M. — *Johns Hopk. Hosp. Bull.*, 1944, 75, 359.
- [81] KELLER M. — *Gynæcologia* (Basel), 1953, 136, 358.
- [82] KLOPPER A., EILEN A., MICHIE A. et BROWN J.B. — *J. Endoc.*, 1955, 12, 209.
- [83] KNOWLTON et al. — *J. Clin. Endoc.*, 1949, 9, 514.
- [84] KOBER S. — *Biochem. Zschr.*, 1931, 239, 209.
- [85] KOFF A.K. et TULSKY A.S. — *Surg. Clin. N. Amer.*, 1951, 33, 3.
- [86] KOLLER T. et LEUTHARD F. — *Zbl. Gynæk.*, 1941, 65, 1972.
- [87] KRAICHY S. et GALLACHER T.F. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 754.
- [88] LAQUEUR E. et JONGH S.E. (de). — *Pharm. Exp. Théor.*, 1929, 36, 1.
- [89] LAYNE D.S. et MARRIAN G.F. — *Nature*, 1958, 181, 4627-4650.
- [90] LELONG M., VANDEL S., BORNICHE P. et JAYLE M.F. — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 922.
- [91] LEVITZ M., SPITZER J.R. et TWOMBLY G.H. — *J. Biol. Chem.*, 1956, 222, 981.
- [92] LEWIN D., ROBEY M. et SIMONNET H. — *Gyn. Obst.*, 1955, 54, 564.
- [93] LIEBERMAN S., DOBRINER K., HILL B.R., FIESER L.F. et RHOADS C.P. — *J. Biol. Chem.*, 1948, 172, 263.

- [94] LIEBERMAN S., FUKUSHIMA D.K. et DOBRINER K. — *J. Biol. Chem.*, 1950, 182, 299.
- [95] LOKE K.H., WATSON E.J.D. et MARRIAN G.F. — *Biophys. Acta*, 1957, 26, 1230.
- [96] LORAIN J.A. — The Clinical Application of Hormone Assay, 1958, 226, E. et S. Sivingstone, Londres.
- [97] MARKER R.E., KAMM O. et MAC GREW R.V. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1937, 59, 616.
- [98] MARKER R.E. et LAWSON E. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1938, 60, 2928.
- [99] MARKER R.E. et ROHRMAN E. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 2537.
- [100] MAYER C. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 1950, 15, 132.
- [101] MÖLLER-CHRISTENSEN E. et PEDERSEN-BJERGAARD K. — *Acta Obst. Gyn. Scand.*, 1936, 16, 142.
- [102] MARRIAN G.F. — *Biochem. J.*, 1929, 23, 1090.
- [103] MARRIAN G.F. — *Biochem. J.*, 1930, 24, 435.
- [104] MARRIAN G.F. et BAULD. — *Biochem. J.*, 1955, 59, 136.
- [105] MARRIAN G.F., WATSON E.J.D. et PANATTONI M. — *Biochem. J.*, 1957, 65, 12.
- [106] MICHIE E.A. — *J. Obst. Gyn. Brit. Emp.*, 1953, 60, 561.
- [107] MILLIEZ P. et FRITTEL D. — Colloques-Fonction lutéale, 1954, 2, 114.
- [108] NIEDERHOFFER M. et PUCK A. — *Med. Klin.*, 1953, 48, 72.
- [109] NOCKE W. et BREUER J. — 1st Cong. Intern. Endoc., 1960, 695 (adv. abst. of short commun).
- [110] NORÉEL J. et POLLÈS Ch.Y. — *Rev. Fr. Gyn.*, 1956, 51, 248.
- [111] OLIVIER G. et PINEAU H. — *Soc. Anatom. Paris*, Séance du 13 décembre 1956.
— Lois de la croissance prénatale, *C.R. Acad. Sciences*, 1957, 8 juillet.
— Détermination de l'âge du fœtus et de l'embryon, *Sem. Hôp. Paris, Arch. Anat. Path.*, 1958, 1, A21-A27.
- [112] PARKER F. jr et TENNEY B. jr. — *Endoc.*, 1938, 23, 492.
- [113] PEARLMAN W.H., PINCUS G. et WERTHESSEN N.F. — *J. Biol. Chem.*, 1942, 142, 649.
- [114] PEARLMAN W.H., PEARLMAN M.R. et RAKOFF A. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1953, 66, 370.
- [115] PEDERSEN-BJERGAARD G. et PEDERSEN-BJERGAARD K. — *Acta Endoc.*, 1948, 1, 263.
- [116] PERLÈS B. — *Thèse* 1959, Foulon, Paris.
- [117] PIAUX G., ROBEY M. et SIMONNET H. — *Gyn.*, 1953, 52, 5, 460.
- [118] PLANTUREUX G. — *Thèse* 1953, Paris.
- [119] PLOTZ J. et DARUP E. — *Arch. Gynecol.*, 1950, 177, 486.
- [120] RAKOFF A.E. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1943, 46, 856.
- [121] RAKOFF A.E. — Endocrinology of reproduction. Diskussions Bemerkung. 1959, 1, 200. *Academic Press, New-York*.
- [122] ROBEY M. — Contribution à l'étude du prégnandiol, 1941, Jouve, éd., Paris.
- [123] ROUSSANGE G. — *Thèse* 1957, Foulon, Paris.
- [124] RUBIN B.L., DORFMAN R.I. et MILLER M. — *J. Clin. Endoc.*, 1946, 6, 347.

- [125] RUNGE H. et CLAUSNITZER C. — *Zbl. Gynäk.*, 1932, 56, 2450.
- [126] RYAN K.J. — *Endoc.*, 1958, 63, 392.
- [127] RYAN K.J. — *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 2006.
- [128] SATTO J. — *J. Jap. Obst. Gyn. Soc.*, 1956, 3, 129.
- [129] SCHUSCHANIA P. et KOPALISHVILI B. et PAILODZI Y. — *Akus i Ginek.*, 1950, 2, 18.
- [130] SÉGUY J. et VIMEUX J. — *Ann. Endoc.*, 1951, 12, 2, 186.
- [131] SIMONNET H. — L'hormone folliculaire, 1957, Masson, Paris.
- [132] SIMONNET H., PINEUX G. et ROBLY F. — Colloques-Fonction lutéale, 1954, 2, 78, Masson, Paris.
- [133] SMITH G.V.S. — *Am. J. Physiol.*, 1935, 112, 340.
- [134 a] SMITH G.V. et SMITH O.W. — *Am. J. Physiol.*, 1934, 107, 128.
- [134 b] SMITH G.V. et SMITH O.W. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1938, 36, 769.
- [135] SMITH G.V.S., SMITH O.W. et PINCUS G. — *Am. J. Physiol.*, 1938, 121, 98.
- [136] SMITH O.W. et SMITH G.V. — *Acta Endoc.*, 1958, 28, 479.
- [137] SOLOMON U.J. et DOERRNER K. — *J. Biol. Chem.*, 1954, 207, 323.
- [138] SOMMERVILLE I.F., GOUGH A. et MARRIAN G.F. — *J. Endoc.*, 1948, 5, 247.
- [139] STAMM O. — Avortements tardifs et accouchements prématurés, 1959, Masson, Paris.
- [140] STIMMEL B.F. — *Fed. Proc.*, 1952, 11, 294.
- [141] SWYER G.I.M. — *Lancet*, 1949, 1, 104.
- [142] SWYER G.I.M. — *Brit. Med. J.*, 1952, 1, 169.
- [143] TALBOT N.B., BERMAN R.A., MAC LAGAN E.R. et WOLFE J.K. — *J. Clin. Endoc.*, 1941, 1, 668.
- [144] TAYLOR E.S., BRUNS P.D., ANKER R.M. et DROSE V.E. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1955, 70, 894.
- [145] TAYLOR M.C. — The urinary excretion of ketosteroids in the normal and pathological physiology of pregnancy, 1948, 75, Williams et Wilkins, Baltimore.
- [146] TEISSIER G. — Les lois quantitatives de la croissance, 1937, Hermann, Paris.
- [147] THOYER-ROZAT J. — *Gyn. Obst.*, 1952, 51, 2, 147.
- [148] TOLLENS. — *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1908, 41, 1788.
- [149] VARANGOT J., SEEMAN A. et CÉDARD L. — *Sem. Hôp. Paris*, 1955, 31, 1029.
- [150] VENNING E.H. et BROWNE J.S.L. — *Am. Soc. Physiol.*, 1937, 119, 417.
- [151] VENNING E.H. — *J. Biol. Chem.*, 1938, 126, 595.
- [152] VENNING E.H. — *Obst. Surv. Baltimore*, 1948, 3, 661.
- [153] WATTENWYL H. (von) et WELSPE H.J. — *Msehr. Geburtsch. Gynäk.*, 1945, 119, 57.
- [154] WATTEVILLE H. (de), BORTH R. et GREELE M. — *J. Clin. Endoc.*, 1948, 8, 982.
- [155] WATTEVILLE H. (de). — *J. Clin. Endoc.*, 1951, 11, 251.

- [156] WATTS R.M. et ADAIR F.L. — *Am. J. Obst. Gyn.*, 1943, 46, 183.
- [157] WENNER R., KELLER M. et HAUSER G.A. — *Gynæcologia*, 1957,
143, 159.
- [158] WESTPHAL U. — *Hoppe-Seyl.*, 1944, 281, 14.
- [159] WILSON R.B., RANDALL L.M. et OSTERBERG A.E. — *Proc. Staff Meet.*
Mayo Clin., 1938, 13, 813.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	11
PLAN D'ETUDE	12
<i>Première Partie. — HISTORIQUE</i>	13
A. — Prénandiol et 3 α -hydroxy-stéroïdes neutres (3 α -OH-stéroïdes [79])	13
B. — Phénolstéroïdes [79]	18
L'organisme foetal	27
<i>Deuxième Partie. — MÉTHODES ET NORMOGRAMMES</i>	29
A. — Méthodes	29
B. — Normogrammes	30
<i>Troisième Partie. — EVOLUTION DE LA GROSSESSE</i>	37
A. — Premier trimestre (5/6 ^{es} semaines aux 13/14 ^{es})	37
B. — Second et troisième trimestres	40
<i>Quatrième Partie. — CORRÉLATIONS</i>	49
A. — Etude du Prénandiol, des 3 α -OH-stéroïdes et du placenta	51
B. — Etude des phénolstéroïdes	63
CONCLUSIONS	77
BIBLIOGRAPHIE	79

Imp. Bosc Frères, Lyon - Dépôt légal N° 2634 - 1^{er} Trimestre 1962

Librairie ARNETTE à Paris

N° d'édition 1/1962

